

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Mai 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/039453 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61P 9/00**,
A61K 31/365, C07D 321/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011619

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Oktober 2003 (21.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 50 687.6 31. Oktober 2002 (31.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BISCHOFF, Hilmar
[DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE).
HAFNER, Frank-Thorsten [DE/DE]; Nützenberger
Str. 206, 42115 Wuppertal (DE). SCHMECK, Carsten
[DE/DE]; Graf-Adolf-Str. 36, 42119 Wuppertal (DE).
TELSER, Joachim [DE/DE]; Sattlerstr. 21, 42105
Wuppertal (DE). VAKALOPOULOS, Alexandros
[GR/DE]; Thienlenstr. 31, 50825 Köln (DE). WIRTZ,
Gabriele [DE/DE]; Briller Str. 40, 42105 Wuppertal (DE).
BAUSER, Marcus [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wup-
pertal (DE). BRÜCKNER, David [DE/DE]; Fischerstr.
15, 45128 Essen (DE). WUTTKE, Martina [DE/DE];
Kiebitzweg 12, 42111 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 5. August 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 7H-DIBENZO[B,G][1,5]DIOXOCIN-5-ONE DERIVATIVES AND USE THEREOF

LA 36036

(54) Bezeichnung: 7H-DIBENZO[B,G][1,5]DIOXOCIN-5-ON-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to substituted 7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-one derivatives, to a method for their production and to the use thereof in medicaments, in particular as inhibitors of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) for the treatment and/or prevention of cardiovascular diseases, in particular hypolipoproteinaemia, dyslipidaemia, hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia and arteriosclerosis.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft substituierte 7H-Dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und Arteriosklerose.

WO 2004/039453 A3

This Page Blank (uspto)

7H-Dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on-Derivate und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft substituierte 7H-Dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und Arteriosklerose.

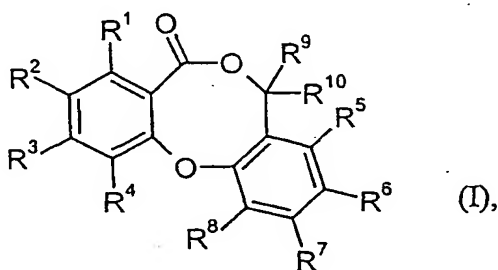
Durch Arteriosklerose bedingte Koronare Herzerkrankungen gehören zu den Haupttodesursachen in der modernen Gesellschaft. In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass niedrige Plasmaspiegel des HDL-Cholesterins ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Arteriosklerose darstellt [Barter und Rye, *Atherosclerosis* 121, 1-12 (1996)]. HDL (high density lipoprotein) stellt neben LDL (low density lipoprotein) und VLDL (very low density lipoprotein) eine Klasse von Lipoproteinen dar, deren wichtigste Funktion der Transport von Lipiden, wie zum Beispiel Cholesterin, Cholesterinester, Triglyceriden, Fettsäuren oder Phospholipiden, im Blut ist. Hohe LDL-Cholesterinspiegel (>180 mg/dl) sowie niedrige HDL-Cholesterinspiegel (<35 mg/dl) tragen wesentlich zur Entwicklung von Arteriosklerose bei. Neben koronaren Herzerkrankungen werden auch periphere Gefäßerkrankungen sowie Schlaganfall durch ungünstige HDL/LDL-Verhältnisse in ihrer Entstehung gefördert. Neue Methoden zur Erhöhung von HDL-Cholesterin im Plasma stellen demzufolge eine therapeutisch sinnvolle Bereicherung bei der Vorbeugung und Behandlung von Arteriosklerose und der damit verbundenen Krankheiten dar.

Cholesterinester-Transfer-Protein (CETP) mediert den Austausch von Cholesterinestern und Triglyceriden zwischen den verschiedenen Lipoproteinen im Blut [Tall, *J. Lipid Res.* 34, 1255-74 (1993)]. Von besonderer Bedeutung ist dabei der Transfer von Cholesterinestern vom HDL auf das LDL, der zu einer Senkung der HDL-

Cholesterin-Plasmaspiegel führt. Die Inhibition von CETP sollte demzufolge eine Erhöhung der Plasmaspiegel des HDL-Cholesterins und eine Absenkung der Plasmaspiegel des LDL-Cholesterins bewirken und damit zu einer therapeutisch nützlichen Beeinflussung des Lipidprofils im Plasma führen [McCarthy, *Medicinal Res. Revs.* 13, 139-59 (1993); Sitori, *Pharmac. Ther.* 67, 443-47 (1995); Swenson, *J. Biol. Chem.* 264, 14318 (1989)].

7H-Dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-one, ihre Herstellung und ihre auf einer ANP-Freisetzung basierende Verwendung als Antihypertensiva, Kardio- und Koronartherapeutika sind in der EP-A-411 268 beschrieben. Eine Wirkung des Naturstoffs Penicillide [11-Hydroxy-3-[(1*S*)-1'-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on; *Tetrahedron Lett.* 45, 3941-2 (1974)] und einiger Derivate als Oxytocin-Antagonisten ist in US 5 198 463 und in *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 337-340 (1993) beschrieben. Eine ACAT-inhibitorische Wirkung wird für Penicillide und das 1'-O-Acetyl-Derivat Purpactin A in *J. Antibiot.* 44, 136-143, 144-151, 152-159 (1991), *ibid.* 47, 16-22 (1994) und in der JP-A-03052884 berichtet. In der WO 94/12175 wird eine Cholesterin- und lipidsenkende Wirkung von Penicillide beansprucht.

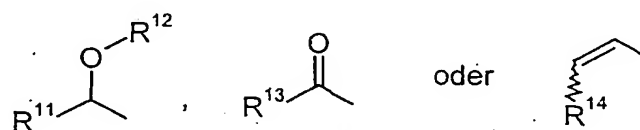
Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Vinyl oder Ethinyl steht,

5 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

10 R^{11} für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Fluor substituiert sein können, oder für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder

15 Trifluormethoxy substituiert sein kann, steht,

R^{12} für Wasserstoff oder Formyl steht,

R^{13} und R^{14} jeweils für (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

20

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

25 R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Trifluormethoxy, Formyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder für (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, stehen,

5 R^8 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl oder (C_2-C_8) -Alkynyl, die jeweils durch (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

für (C_6-C_{10}) -Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro substituiert sein kann,

10 für (C_1-C_8) -Alkoxy oder (C_2-C_8) -Alkenoxy, die jeweils durch (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkenyl oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Nitro oder Cyano substituiert ist, oder bis zu fünffach durch Fluor und/oder Chlor substituiert sein können,

15 für (C_3-C_8) -Cycloalkoxy oder für (C_6-C_{10}) -Aryloxy, das durch Halogen, Nitro oder Cyano substituiert sein kann,

20 für Mono- oder Di- (C_1-C_8) -alkylamino, (C_1-C_8) -Alkylsulfonylamino oder *N*- $[C_1-C_8]$ -Alkyl- (C_1-C_8) -alkylsulfonylamino,

oder

25 für eine Gruppe der Formel $-O-SO_2-R^{15}$, $-O-C(O)-R^{16}$, $-O-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-C(O)-OR^{19}$, $-NR^{20}-C(O)-R^{21}$ oder $-NR^{22}-C(O)-NR^{23}R^{24}$ steht, worin

R^{15} für (C_1-C_8) -Alkyl, das bis zu fünffach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder für Phenyl, das durch Halogen oder (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, steht,

R¹⁶ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch Phenyl oder Phenoxy, welche ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Halogen substituiert sein können, durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₂-C₆)-Alkenylthio oder bis zu sechsfach durch Fluor substituiert sein kann,

für (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyano und Fluor substituiert sein kann, wobei Phenyl seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

für (C₃-C₁₂)-Cycloalkenyl, das bis zu dreifach durch (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder Fluor substituiert sein kann,

für einen 5- bis 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl oder für Phenyl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

stehen,

oder

5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen
4- bis 12-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder
partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere
Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch
Phenyl oder bis zu vierfach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

10

R¹⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert sein
kann, für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-
Alkyl substituiert sein kann, oder für (C₂-C₆)-Alkenyl steht,

15

R²⁰ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R²¹ für (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für (C₃-C₁₀)-
Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein
kann, steht,

20

R²² für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und

25

R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-
C₁₀)-Cycloalkyl stehen,

und

30

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze,

eine CETP-inhibitorische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen zur Behandlung und/oder Prävention kardio-
vaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien,
Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und Arteriosklerose verwendet werden
können.

Falls im folgenden nicht genauer definiert gelten für die Substituentenbedeutungen
und Reste in den angegebenen allgemeinen Formeln die folgenden Definitionen:

(C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6, besonders bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

(C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkenyl und (C₂-C₄)-Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 8, 2 bis 6 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 6, besonders bevorzugt mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C₂-C₈)-Alkynyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkynylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische oder gegebenenfalls bi- oder

tricyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 12, 3 bis 10, 3 bis 8 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist eine mono- oder bicyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 10, besonders bevorzugt mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Bicyclo[2.1.1]hexyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Bicyclo[2.2.2]octyl, Bicyclo[3.2.2]nonyl, Bicyclo[3.3.1]nonyl, Bicyclo[3.3.2]decyl, Bicyclo[4.3.1]decyl und Adamantyl.

(C₃-C₁₂)-Cycloalkenyl und (C₃-C₈)-Cycloalkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische oder gegebenenfalls bi- oder tricyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 12 bzw. 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die eine oder gegebenenfalls zwei Doppelbindungen enthält. Bevorzugt ist eine mono- oder bicyclische Cycloalkenylgruppe mit 5 bis 10, besonders bevorzugt mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, die eine Doppelbindung enthält. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, Bicyclo[2.2.1]heptenyl, Bicyclo[2.2.2]octenyl und Bicyclo[3.2.2]nonenyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Kohlenwasserstoff-Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

(C₂-C₈)-Alkenoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenoxyrest mit 2 bis

6, besonders bevorzugt mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Allyloxy, But-2-en-1-oxy, Pent-3-en-1-oxy und Hex-2-en-1-oxy.

5 (C₃-C₈)-Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische oder gegebenenfalls bicyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die über ein Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist eine monocyclische Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclobutoxy, Cyclopentoxy, Cyclohexoxy, Cycloheptoxy und Cyclooctoxy.

10 (C₆-C₁₀)-Aryloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Arylrest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugte Aryloxyreste sind Phenoxy und Naphthoxy.

15 (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonyl-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und tert.-Butoxy-carbonyl.

20 Mono-(C₁-C₈)-alkylamino und Mono-(C₁-C₄)-alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Substituenten, der 1 bis 8 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propyl-
25 amino, Isopropylamino, n-Butylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexyl-amino.

30 Di-(C₁-C₈)-alkylamino und Di-(C₁-C₄)-alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Substituenten, die jeweils 1 bis 8 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Dialkylamino-Rest mit

jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino.

5

(C₁-C₈)-Alkylsulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, *n*-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, *n*-Pentylsulfonyl und *n*-Hexylsulfonyl.

10

(C₁-C₈)-Alkylsulfonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Substituenten, der 1 bis 8 Kohlenstoffatome aufweist und über die Sulfonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, *n*-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert.-Butylsulfonylamino, *n*-Pentylsulfonylamino und *n*-Hexylsulfonylamino.

15

N-[C₁-C₈]-Alkyl)-(C₁-C₈)-alkylsulfonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Substituenten und einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Substituenten, die jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter *N*-(Alkyl)-alkylsulfonylamino-Rest mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: *N*-Methyl-methylsulfonylamino, *N*-Ethyl-methylsulfonylamino, *N*-*n*-Propyl-methylsulfonylamino, *N*-*n*-Butyl-methylsulfonylamino, *N*-tert.-Butyl-methylsulfonylamino, *N*-Methyl-ethylsulfonylamino, *N*-Methyl-*n*-propylsulfonylamino, *N*-Methyl-isopropylsulfonylamino, *N*-Methyl-tert.-butylsulfonylamino, *N*-Methyl-*n*-pentylsulfonylamino und *N*-Methyl-*n*-hexylsulfonylamino.

20

25

30

(C₁-C₆)-Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthio-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthio-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

(C₂-C₆)-Alkenylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über ein Schwefelatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylthio-Rest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Allylthio, But-2-en-1-ylthio, Pent-3-en-1-ylthio und Hex-2-en-1-ylthio.

Ein 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Dihydrofuryl, Thiolanyl, Dioxolanyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranlyl, Dihydropyranlyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl und 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl.

Ein 4- bis 12-gliedriger Heterocyclus mit mindestens einem Ringstickstoffatom steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder partiell ungesättigten, monocyclischen oder gegebenenfalls bi- oder tricyclischen Heterocyclus, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und über ein Ringstickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Bevorzugt ist ein 4- bis 10-gliedriger, gesättigter, mono- oder bicyclischer N-Heterocyclus, der ein zweites Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten kann. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Oxazolidinyl, Thiazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydroazepinyl, Hexahydro-1,4-diazepinyl, Octahydroazocinyl, 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanyl,

3-Azabicyclo[3.2.0]heptyl, 3-Azabicyclo[3.2.1]octanyl, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]-octanyl und 5-Azatricyclo[5.2.1.0^{3,8}]decanyl.

5 Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

Im folgenden werden die erfindungsgemäß verwendeten bzw. einsetzbaren Verbindungen der Formel (I) sowie die neuen Verbindungen der Formeln (I), (I-A) und (I-B) als erfindungsgemäße Verbindungen bzw. erfindungsgemäße Wirkstoffe
10 bezeichnet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere)
15 verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

20 Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen
25 der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon-
30 oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumar-

säure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

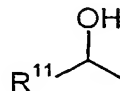
Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

20

R^1 für Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Hydroxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel

25



steht, worin

30

R^{11} für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₃-C₆)-Cyclo-

alkyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, oder für Phenyl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann, steht,

5

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl stehen,

10

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethoxy, Methoxy, Vinyl, Allyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder für (C₁-C₄)-Alkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, stehen,

15

R^8 für (C₃-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl oder (C₃-C₈)-Alkinyl, die jeweils durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

20

für (C₃-C₈)-Alkoxy oder (C₃-C₈)-Alkenoxy, die jeweils durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein können, oder für (C₃-C₆)-Cycloalkoxy,

oder

für eine Gruppe der Formel -O-SO₂-R¹⁵, -O-C(O)-R¹⁶ oder -O-C(O)-NR¹⁷R¹⁸ steht, worin

25

R¹⁵ für (C₁-C₆)-Alkyl, das bis zu fünffach durch Fluor substituiert sein kann, oder für (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

30

R¹⁶ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch Phenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann,

für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyano und Fluor substituiert sein kann,

für (C₅-C₁₀)-Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit einem Ringsauerstoffatom, der bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₃-C₆)-Alkenyl oder für (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch (C₁-C₃)-Alkyl substituiert sein kann,

R⁹ für Wasserstoff steht,

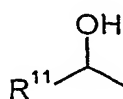
und

R¹⁰ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

5 R^1 für Cyano, Methoxy oder Ethoxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



10 steht, worin

R^{11} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkenyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht,

15

R^3 und R^4 jeweils für Wasserstoff stehen,

20

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder für (C_1-C_4) -Alkyl, das durch Methoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, stehen,

25

R^8 für (C_3-C_7) -Alkyl, (C_3-C_7) -Alkenyl oder (C_3-C_7) -Alkynyl, die jeweils durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Methoxy substituiert sein können,

für (C_3-C_7) -Alkoxy, das durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, oder für (C_4-C_6) -Cycloalkoxy,

oder

30

für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-R^{16}$ oder $-O-C(O)-NR^{17}R^{18}$ steht, worin

R¹⁶ für (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Phenyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann,

5 für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C₁-C₃)-Alkyl, Cyano und Fluor substituiert sein kann,

10 für (C₃-C₇)-Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₃)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

15 für 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl oder 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl, die jeweils bis zu zweifach durch Methyl oder Ethyl substituiert sein können, steht,

20 R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für (C₁-C₆)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₃-C₆)-Alkenyl oder für (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

oder

25 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, gesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch Methyl oder Ethyl substituiert sein kann,

30 R⁹ für Wasserstoff steht,

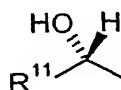
und

R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht.

5 Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 für Cyano, Methoxy oder Ethoxy steht,

10 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15 R^{11} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkenyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht,

R^3 und R^4 jeweils für Wasserstoff stehen,

20

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

25 und R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Gleichfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

30 R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-R^{16}$ steht, worin

5 R^{16} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch Phenyl oder Phenoxy, welche ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Halogen substituiert sein können, durch (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkenyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylthio, (C_2-C_6) -Alkenylthio oder bis zu sechsfach durch Fluor substituiert ist,

10 für (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkyl, Cyano und Fluor substituiert sein kann, wobei Phenyl seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann,

15 für (C_3-C_{12}) -Cycloalkenyl, das bis zu dreifach durch (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl oder Fluor substituiert sein kann,

20 für einen 5- bis 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der bis zu zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,

oder

25 für (C_6-C_{10}) -Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann, steht,

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-NR^{17}R^{18}$ steht, worin

5

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das durch (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl oder für Phenyl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann, stehen,

10

oder

15

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 12-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Phenyl oder bis zu vierfach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,

20

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

25

Gegenstand der Erfindung sind ferner neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-C(O)-OR^{19}$ steht, worin

30

R^{19} für (C_1-C_6) -Alkyl, das durch (C_3-C_8) -Cycloalkyl substituiert ist, oder für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, steht,

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-NR^{20}-C(O)-R^{21}$ steht, worin

10 R^{20} für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl,

und

15 R^{21} für (C_1-C_8) -Alkoxy, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, steht,

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

20

Gegenstand der Erfindung sind ferner neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

25 R^8 für eine Gruppe der Formel $-NR^{22}-C(O)-NR^{23}R^{24}$ steht, worin

R^{22} für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl,

und

30 R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl stehen,

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-R^{16}$ steht, worin

10 R^{16} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch Phenyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkenyl, (C_1-C_4) -Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert ist,

15 für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, Cyano und Fluor substituiert sein kann,

für (C_5-C_{10}) -Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,

20 oder

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit einem Ringsauerstoffatom, der bis zu zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, steht,

25

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

30

R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-NR^{17}R^{18}$ steht, worin

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

5

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch (C_1-C_3) -Alkyl substituiert sein kann,

10

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-R^{16}$ steht, worin

20

R^{16} für (C_1-C_8) -Alkyl, das durch Phenyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4) -Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert ist,

für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C_1-C_3) -Alkyl, Cyano und Fluor substituiert sein kann,

25

für (C_5-C_7) -Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch (C_1-C_3) -Alkyl substituiert sein kann,

30

oder

für 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl oder 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl,
die jeweils bis zu zweifach durch Methyl oder Ethyl substituiert sein
können, steht,

5

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen
Bedeutungen haben.

10

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in
welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-NR^{17}R^{18}$ steht, worin

15

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach
durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für $(C_3-$
 $C_6)$ -Cycloalkyl stehen,

oder

20

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen
4- bis 10-gliedrigen, gesättigten, mono- oder bicyclischen Hetero-
cyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom
enthalten und bis zu vierfach durch Methyl oder Ethyl substituiert sein
kann,

25

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen
Bedeutungen haben.

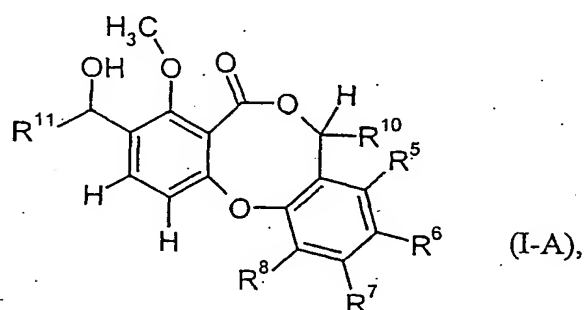
30

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Reste-
definitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formeln (I), (I-A) und (I-B) als

auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

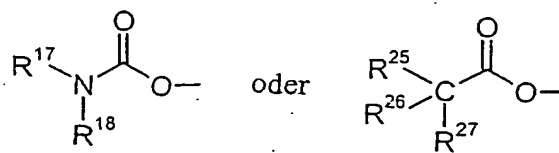
Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder für Methyl oder Ethyl, die durch Methoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein können, stehen,

R^8 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen
4- bis 10-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder
partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als
weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch Methyl sub-
stituiert sein kann,

R^{25} und R^{26} gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,
für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das bis zu vierfach durch Substituenten aus-
gewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Trifluormethyl substituiert
sein kann, für (C_5-C_{10}) -Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch
Methyl substituiert sein kann, oder für einen 5- bis 7-gliedrigen,
gesättigten oder partiell gesättigten, mono- oder bicyclischen Hetero-
cyclus mit einem Ringsauerstoffatom stehen,

und

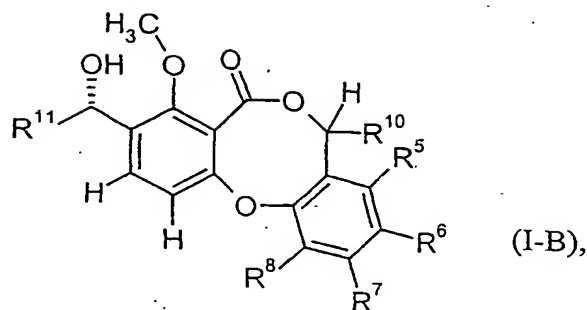
R^{27} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Cyano oder Trifluormethyl steht,

R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

und

R^{11} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkenyl, die jeweils ein- bis dreifach durch
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy
und Fluor substituiert sein können, steht.

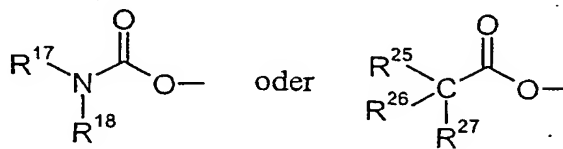
Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I-B)



in welcher

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder für Methyl oder Ethyl, die durch Methoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein können, stehen,

R^8 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, gesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu zweifach durch Methyl substituiert sein kann,

R²⁵ und R²⁶ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu vierfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Trifluormethyl substituiert sein kann, für (C₅-C₇)-Cycloalkenyl, 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl oder für 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl stehen,

und

R²⁷ für Methyl, Ethyl, Propyl, Cyano oder Trifluormethyl steht,

R¹⁰ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht

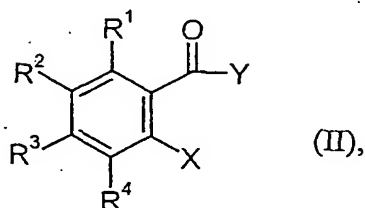
und

R¹¹ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, die jeweils ein- bis dreifach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht.

Die bekannten und die neuen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (I-A) bzw. (I-B) können nach den in der EP-A-411 268 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Der Inhalt der EP-A-411 268, insbesondere die Seiten 9-17, wird hiermit ausdrücklich als Bestandteil der Offenbarung einbezogen. Der in einigen Verfahrensvarianten als Ausgangsmaterial dienende Naturstoff Penicillide kann nach der in der EP-A-411 268 [Verbindung (Ib)] beschriebenen Methode über den Stamm *Penicillium funiculosom Thorn* erhalten werden. Eine Kultur dieses Stammes ist am 8. März 1989 bei der Deutschen Sammlung für Mikroorganismen in Braunschweig unter der Nummer DSM 5249 hinterlegt worden; diese Hinterlegung wurde verlängert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (I-A) bzw. (I-B) werden gemäß der EP-A-411 268 erhalten, indem man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

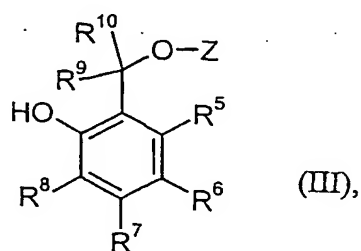
R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

X für Fluor, Chlor, Brom oder Iod steht

und

Y für (C₁-C₆)-Alkoxy oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

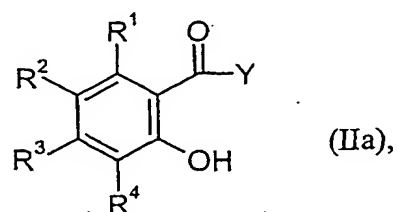
R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und

Z für eine typische Hydroxylschutzgruppe, wie beispielsweise Tetrahydropyranyl steht,

5

oder Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)

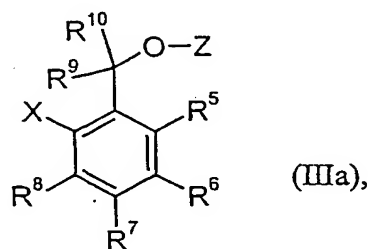


in welcher

10

R¹, R², R³, R⁴ und Y jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)



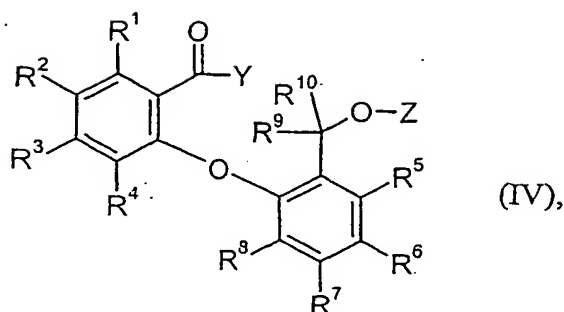
15

in welcher

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

unter Abspaltung von Halogenwasserstoff, wie beispielsweise Bromwasserstoff, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , Y und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

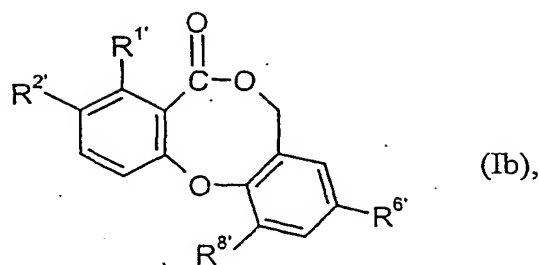
in inerten Lösemitteln kondensiert, anschließend die Hydroxylgruppe nach üblicher Methode deblockiert und unter Wasserabspaltung cyclisiert,

10 wobei die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} sowohl (i) vor der Kondensation in die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (IIa), (III) und (IIIa), (ii) nach der Kondensation in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) als auch (iii) nach der Cyclisierung nach bekannten Methoden, wie beispielsweise durch Alkylierung, Acylierung, Substitution, Addition, Eliminierung, Umlagerung, Oxidation, Radikalreaktion oder
15 Reduktion eingeführt und gegebenenfalls anschließend in andere funktionelle Gruppen überführt werden können,

oder indem man

20 [B] ausgehend von dem Naturstoff Penicillide der Formel (Ib)

- 32 -

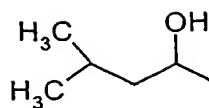


in welcher

R^{1'} für Methoxy steht,

5

R^{2'} für die Gruppe



steht,

10

R^{6'} für Methyl steht

und

R^{8'} für Hydroxy steht,

15

20

nach den unter Verfahren [A] erwähnten und im folgenden beispielhaft aufgeführten üblichen Methoden, wie beispielsweise Umlagerung, Alkylierung, Acylierung, Addition, Eliminierung, Oxidation, Radikalreaktion oder Reduktion, in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Hilfsstoffen, wie beispielsweise Basen, Säuren, Katalysatoren oder aktivierenden Reagenzien, die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ einführt und diese wie auch die Substituenten R^{1'}, R^{2'}, R^{6'} und R^{8'} in andere funktionelle Gruppen überführt.

25

Als geeignete übliche Methoden seien folgende Reaktionen beispielhaft angeführt:

- a) der Naturstoff der Formel (Ib) oder geeignete Derivate, die durch die in Verfahren [A] beschriebene Methode dargestellt werden, werden einfach oder mehrfach mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

10 R dem Bedeutungsumfang von einem der oben aufgeführten Substituenten R^1 bis R^{10} entspricht, aber nicht für Wasserstoff steht,

und

15 D eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, $-SO_2-CH_3$ oder $-SO_2-(C_6H_5)-p-CH_3$ bedeutet,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Hilfsstoffen wie beispielsweise Basen, Säuren oder Katalysatoren, umgesetzt,

20

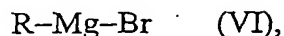
oder

b) Verbindungen der Formel (Ib) oder geeignete Derivate werden beispielsweise mit Aminen, Stickstoffwasserstoffsäure und Azodicarbonsäurediethylester, Essigsäure, Essigsäureanhydrid, 3,4-Dihydro-2H-pyran, Thionylchlorid, Methansulfonsäurechlorid, 2-Pyrrolidinon-5-carbonsäure oder Hydroxylamin in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Hilfsstoffen wie Basen oder Katalysatoren, umgesetzt,

30

oder

- c) mit Grignard-Reagenzien der allgemeinen Formel (VI)



5 in welcher

R die oben angegebenen Bedeutungen hat,

in inerten Lösemitteln umgesetzt,

10

oder

- d) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

15 E-Hal (VII),

in welcher

Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod steht und

20

E für einen der oben aufgeführten Substituenten R^1 bis R^{10} mit der Bedeutung Fluor, Chlor, Brom, Iod oder für den Rest $-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ steht,

25

in inerten Lösemitteln halogeniert, und gegebenenfalls anschließend durch Eliminierung nach bekannter Methode Doppelbindungen einführt, gegebenenfalls eine Epoxidierung durchführt und gegebenenfalls eine Reduktion, Oxidation oder Hydrolyse nach üblicher Methode anschließt,

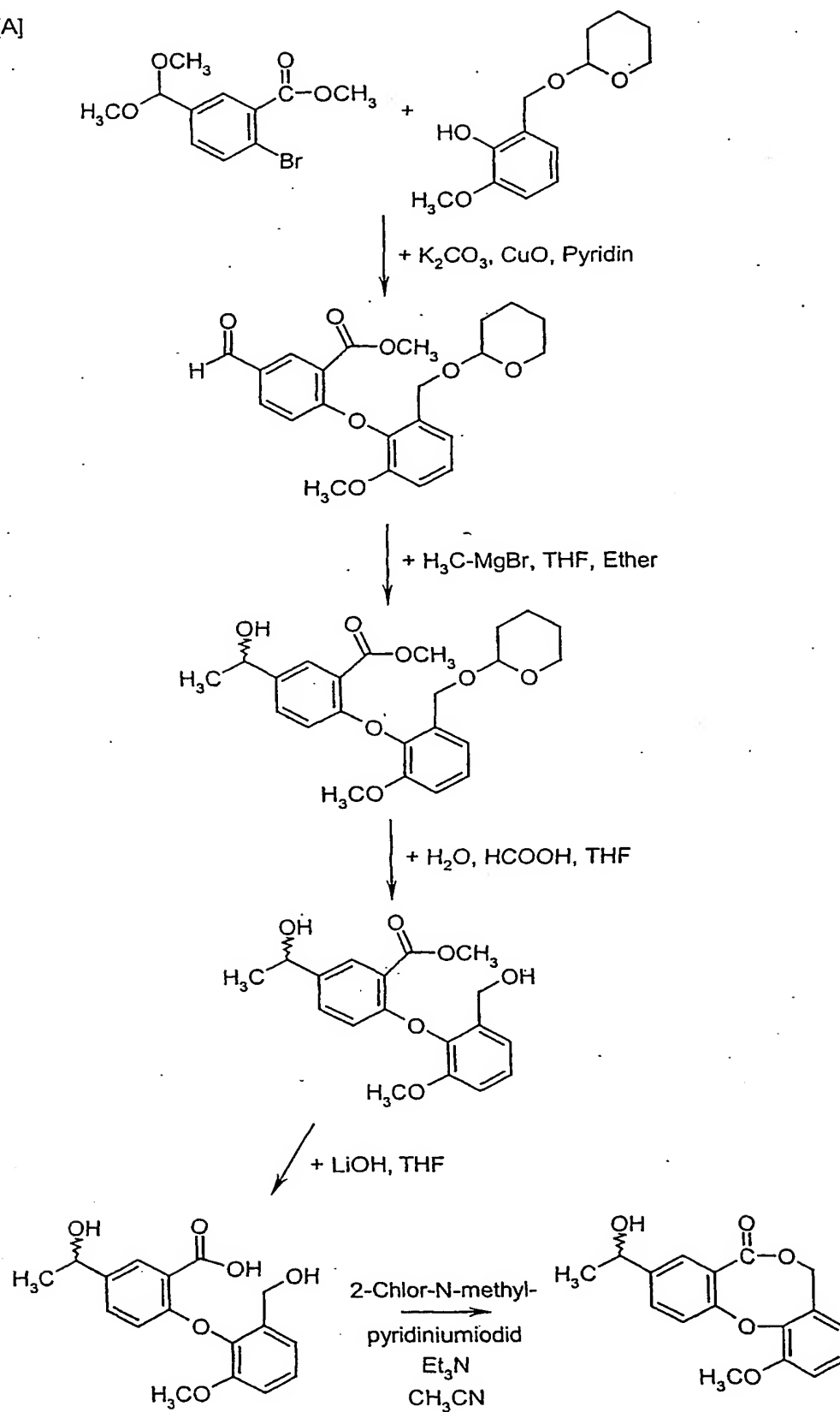
und somit die Substituenten R^1 bis R^{10} in die Verbindungen der allgemeinen Formel

(Ib) und geeignete Derivate einführt, oder die Substituenten R^1 , R^2 , R^6 und R^8 in andere funktionelle Gruppen überführt.

- 5 Je nach Art der verwendeten Ausgangsstoffe können die Synthesevariationen für die erfindungsgemäßen Verbindungen durch folgende Formelschemata wiedergegeben werden:

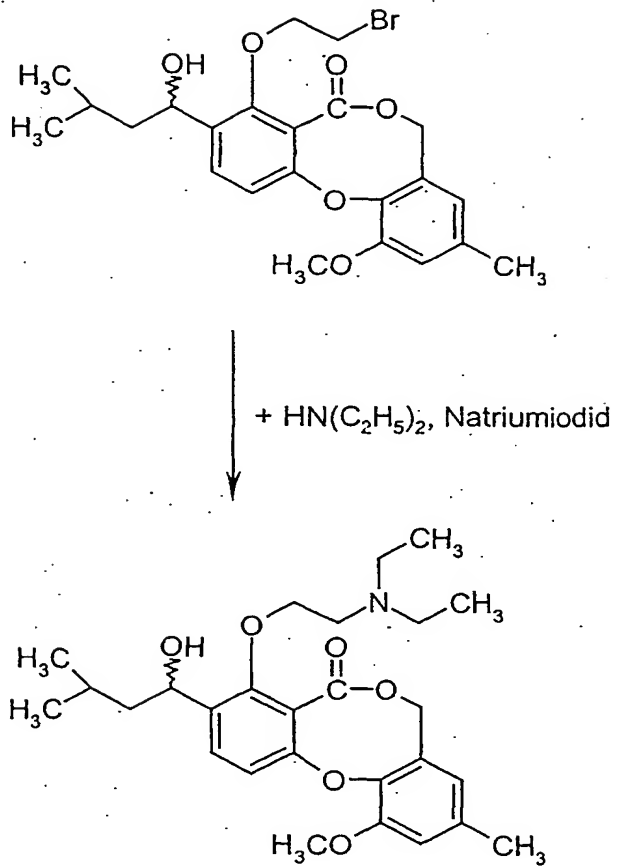
- 36 -

[A]



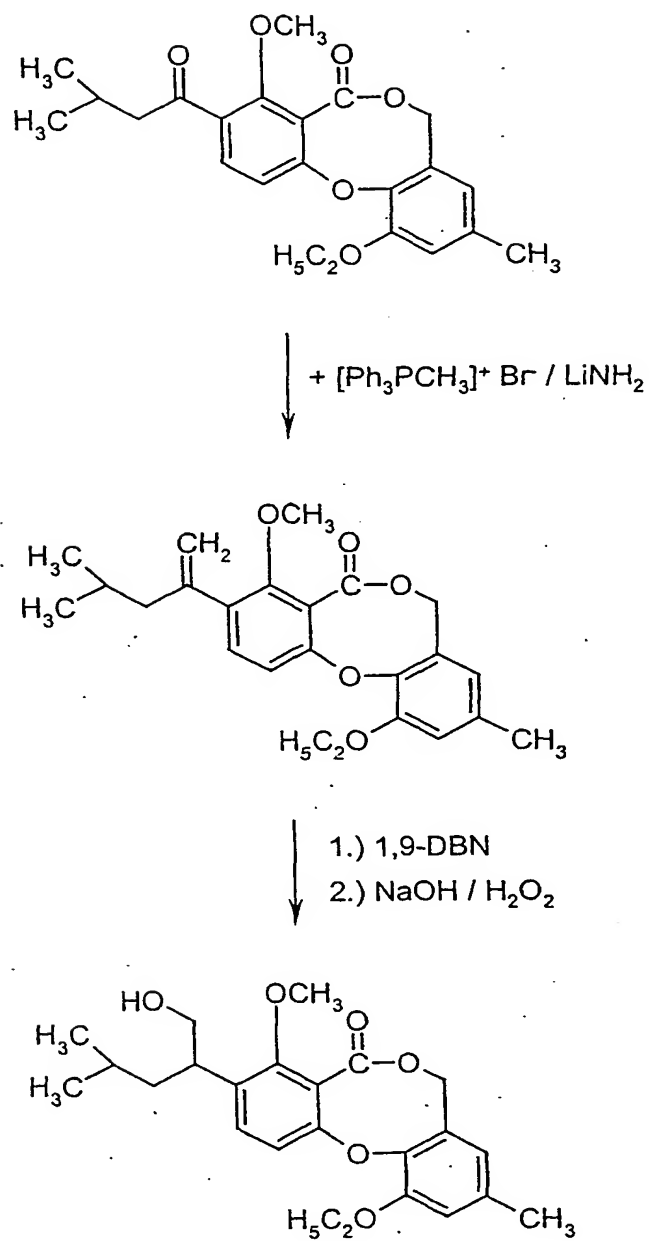
- 37 -

[B]



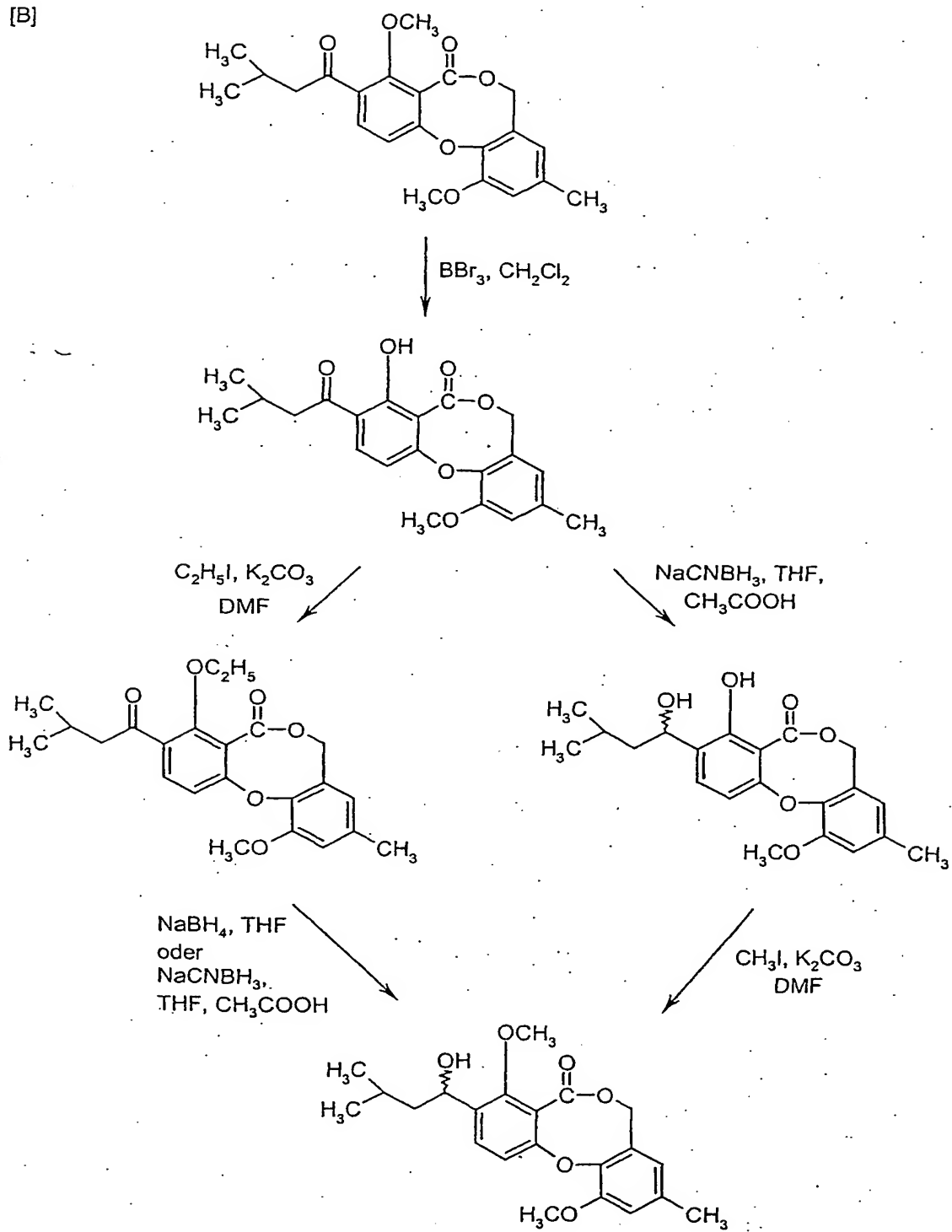
- 38 -

[B]



- 39 -

[B]



Verfahren [A] und [B]

Als Lösemittel für die Verfahren [A] und [B] können hier die üblichen organischen Lösemittel verwendet werden, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Carbonsäuren wie Essigsäure oder Propionsäure, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

Die Reaktionstemperaturen können bei allen Verfahren in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen -20°C und +200°C, vorzugsweise zwischen +20°C und +100°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels.

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der Verfahrensvarianten [A] und [B] ist das Verhältnis der an der Reaktion beteiligten Stoffe beliebig. Im allgemeinen arbeitet man jedoch mit molaren Mengen der Reaktanden. Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt vorzugsweise derart, dass man das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und den gegebenenfalls erst nach Eiskühlung kristallin erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösemittel umkristalliert. In einigen Fällen kann es erforderlich sein, die Verbindungen der Formel (I) durch Chromatographie zu reinigen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder organische Amine wie Triethylamin, Picolin oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid, Lithiumamid, Lithiumisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium.

Als Katalysatoren werden für einzelne Verfahrensvarianten beispielsweise Kupfersalze oder -oxide, bevorzugt Kupferoxid und Kupfer(II)acetat, oder Alkalimetalliodide wie Natriumiodid oder Kaliumiodid eingesetzt, die dem Reaktionsansatz in einer Menge von 0,5 bis 150 mol, bevorzugt von 5 bis 50 mol, zugesetzt werden.

Als aktivierende Reagenzien können beispielsweise Azodicarbonsäureester und Triphenylphosphin in molaren Verhältnissen oder im Überschuss zugesetzt werden.

Die in Verfahren [A] beschriebene Kondensation wird in einem der oben aufgeführten inerten Lösemittel unter Baseneinwirkung, bevorzugt in Pyridin mit Kaliumcarbonat durchgeführt, während für die Cyclisierung bevorzugt Acetonitril, Triethylamin und 2-Chlor-N-methylpyridiniumiodid eingesetzt werden.

Als Hilfsstoffe werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt, insbesondere wenn die Carboxylgruppe als Anhydrid aktiviert vorliegt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide, z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder 2-Chlor-N-methylpyridiniumjodid.

Die Einführung und Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt nach bekannten Methoden [Th. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1. Auflage, J. Wiley & Sons, New York, 1981]. Die Schutzgruppen können beispielsweise durch saure oder basische Hydrolyse oder durch Hydrogenolyse abgespalten werden.

Die Alkylierung erfolgt in einem der oben aufgeführten inerten Lösemitteln, bevorzugt in Dimethylformamid in Anwesenheit von Kaliumcarbonat.

5 Die Reduktion erfolgt im allgemeinen mit Metallhydriden oder Borhydriden, bevorzugt sind Natriumborhydrid und Natriumcyanoborhydrid in inerten Lösemitteln wie Ethern, bevorzugt in Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C bei Normaldruck.

10 Die Reduktion ist außerdem durch Hydrierung in inerten Lösemitteln wie Alkoholen, z.B. Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, wie Platin, Palladium, Palladium auf Aktivkohle oder Raney-Nickel, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von Raumtemperatur bis +100°C bei Normaldruck oder Überdruck möglich.

15 Die Reduktion von Carbonylgruppen zu Kohlenwasserstoffen verläuft im allgemeinen mit Reduktionsmitteln wie Zinkamalgam und Säuren wie Salzsäure oder mit Hydrazinhydrat und Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, in den oben aufgeführten Lösemitteln, bevorzugt in Ethern wie Tetrahydrofuran oder Diethylether.

20 Aldoxime und Ketoxime werden im allgemeinen mit den oben aufgeführten Metallhydriden, bevorzugt mit Lithiumaluminiumhydrid, oder mit Zink und Essigsäure, Borwasserstoffsäure, Natrium in Alkoholen oder durch die oben erwähnte katalytische Hydrierung zu den entsprechenden Aminen reduziert.

25 Die Reduktion von Alkoxy-carbonylgruppen in Alkoholgruppen erfolgt im allgemeinen mit Hydriden, bevorzugt mit Lithiumaluminiumhydrid, in inerten Lösemitteln wie Ethern oder Kohlenwasserstoffen oder deren Gemischen, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C bei Normaldruck.

30

Die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen erfolgt im allgemeinen mit Oxidationsmitteln wie Dichromat, Kaliumpermanganat, Brom, Mangandioxid, Dipyridinchrom(VI)oxid, Pyridindichromat, Dimethylpyrazol-CrO₃-Komplex, Silbercarbonat auf Zelit, Iodosobenzol, Bleitetraacetat-pyridin, Pyridiniumchlorochromat oder dem Jones-Reagenz, bevorzugt mit Pyridiniumchlorochromat in den oben
5 erwähnten Lösemitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C bei Normaldruck.

Die Wittig-Reaktionen verlaufen im allgemeinen durch Umsetzung mit Tetraalkyl- oder -arylsubstituierten Phosphoniumhalogeniden, bevorzugt mit Triphenylmethylphosphoniumbromid, in inerten Lösemitteln wie Ethern, bevorzugt in Tetrahydrofuran, in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Lithiumamid, in einem Tempera-
10 turbereich von -10°C bis +100°C, bevorzugt bei Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Substitutionsreaktionen verlaufen im allgemeinen in den oben erwähnten inerten Lösemitteln oder in Wasser, bevorzugt in Wasser, Ameisensäure, Methanol, Ethanol, Dimethylformamid oder deren Gemischen, gegebenenfalls in Anwesenheit einer der oben aufgeführten Basen oder Katalysatoren in einem Temperaturbereich von -60°C bis +200°C, bevorzugt von 0°C bis +100°C bei Normaldruck.
15

Die Halogenierung erfolgt in einem der oben aufgeführten inerten Lösemitteln, bevorzugt in Dimethylformamid, in einem Temperaturbereich von -10°C bis +150°C, bevorzugt von +25°C bis +80°C, bei Normaldruck.
20

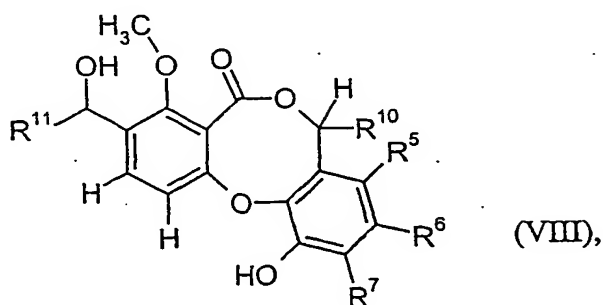
Die im einzelnen nicht aufgeführten Reaktionen zur Einführung der Substituenten R¹ bis R¹⁰ wie beispielsweise Acylierungen, nucleophile oder elektrophile Substitutionen, Radikalreaktionen, Eliminierungen und Umlagerungen erfolgen nach literatur-
25 bekannten Methoden [vgl. beispielsweise C. Ferr, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978; J. March, Advanced Organic Chemistry, Second edition, McGraw Hill].
30

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (IIa), (III), (IIIa) und (IV) sind an sich bekannt oder können nach üblicher Methode hergestellt werden [vgl. z.B. Tietze und Eicher, Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981; W. Fuerer, H.W. Gschwend, *J. Org. Chem.* 44, 1133-1136 (1979); F.W. Vierhapper, E. Trengler, K. Kratzl, *Monatshefte für Chemie* 106, 1191-1201 (1975); J.A. Elix, V. Jayanthi, *Aus. J. Chem.* 40, 1841-1850 (1987)].

Die Verbindungen der Formel (Ib) können über den Stamm *Penicillium funiculosum* Thorn nach üblichen Methoden isoliert werden [vgl. Bodenwaschtechnik zur Isolierung von Boden- und Rhezosphärenpilzen, Methoden des mykologischen Laboratoriums, H. Kreisel, F. Schauer, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1987]. Eine Kultur dieses Stammes wurde bei der Deutschen Sammlung für Mikroorganismen in Braunschweig am 8. 3. 1989 unter der Nummer DSM 5249 hinterlegt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VI) und (VII) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [z.B. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Second edition, McGraw Hill].

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I-A) und (I-B), dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (VIII)

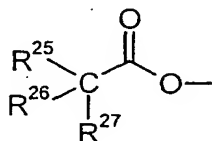


in welcher

R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} und R^{11} jeweils die bei den Formeln (I-A) bzw. (I-B) angegebenen Bedeutungen haben,

5

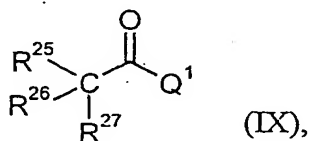
[a] im Falle, dass R^8 in Formel (I-A) bzw. (I-B) für eine Gruppe der Formel



10

steht, worin R^{25} , R^{26} und R^{27} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

entweder [a-1] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (IX)



15

in welcher

Q^1 für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Isobutoxycarbonyloxy, Methansulfonyloxy, p-Nitrophenoxy oder Pentafluorphenoxy, vorzugsweise für Chlor steht

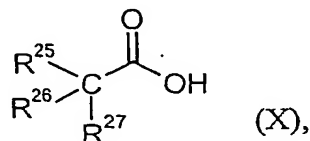
20

und

R^{25} , R^{26} und R^{27} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

25

oder [a-2] nach literaturüblichen Methoden der Veresterung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und/oder einer Hilfsbase oder -säure mit einer Verbindung der Formel (X)

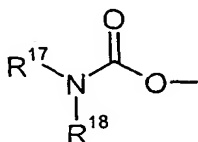


in welcher

R^{25} , R^{26} und R^{27} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

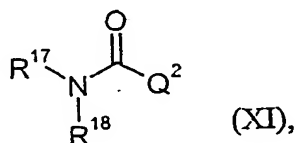
umsetzt,

[b] im Falle, dass R^8 in Formel (I-A) bzw. (I-B) für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^{17} und R^{18} die oben angegebenen Bedeutungen haben, jedoch nicht für Wasserstoff stehen,

entweder [b-1] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XI)



in welcher

Q^2 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, vorzugsweise für Chlor steht

5

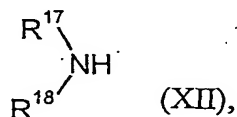
und

R^{17} und R^{18} die oben angegebenen Bedeutungen haben, jedoch nicht für Wasserstoff stehen,

10

oder [b-2] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Kohlensäure-Derivats, wie beispielsweise Phosgen, Diphosgen, Triphosgen, N,N'-Carbonyldiimidazol oder p-Nitrophenylchlorformiat, und in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XII)

15



in welcher

20

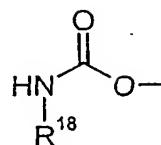
R^{17} und R^{18} die oben angegebenen Bedeutungen haben, jedoch nicht für Wasserstoff stehen,

umsetzt,

25

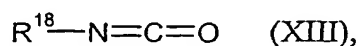
oder

[c] im Falle, dass R^8 in Formel (I-A) für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^{18} die oben angegebenen Bedeutungen hat,

5 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XIII)



10 in welcher

R^{18} die oben angegebenen Bedeutungen hat,

umsetzt,

15

und die resultierenden Verbindungen der Formeln (I-A) bzw. (I-B) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

20 Inerte Lösungsmittel für die Verfahren [a], [b] und [c] sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol,
25 Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, 2-Butanon, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidinon, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff, Acetonitril oder Pyridin. Ebenso können Gemische der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Pyridin.

Als Basen für die Verfahren [a], [b] und [c] eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen (ca. 10 Mol-%) von 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder 4-Pyrrolidinopyridin. Besonders bevorzugt sind Natriumhydrid oder Aminbasen wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Pyridin oder DBU.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VIII) eingesetzt. Im Falle von Pyridin als Base kann diese gleichzeitig auch als Lösungsmittel eingesetzt werden.

Der Verfahrensschritt (VIII) + (XI) \rightarrow (I-A) bzw. (I-B) kann vorteilhafterweise unter Verwendung katalytischer oder äquivalenter Mengen von Tetrabutylammoniumiodid durchgeführt werden.

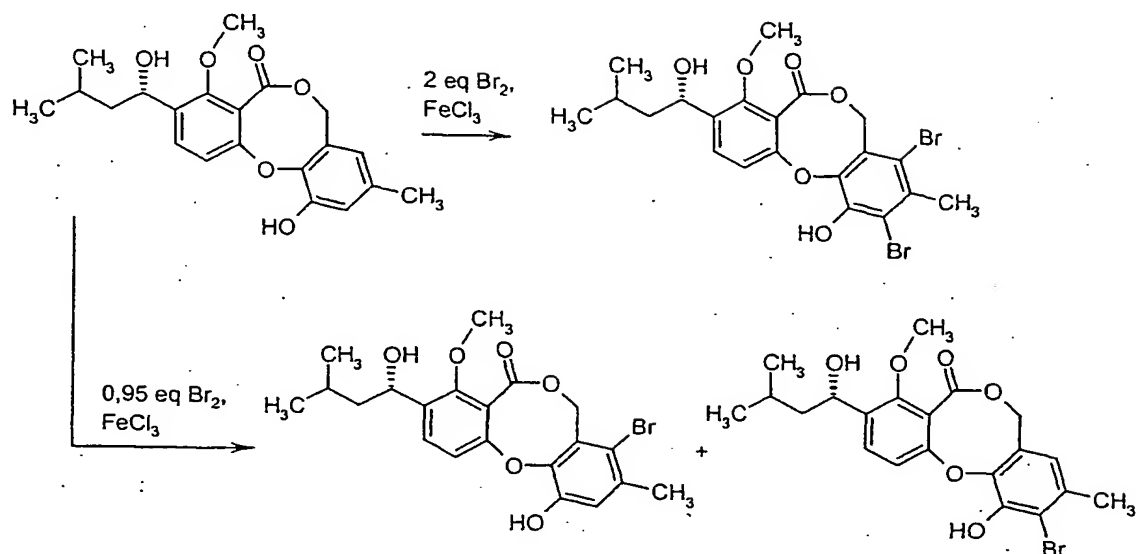
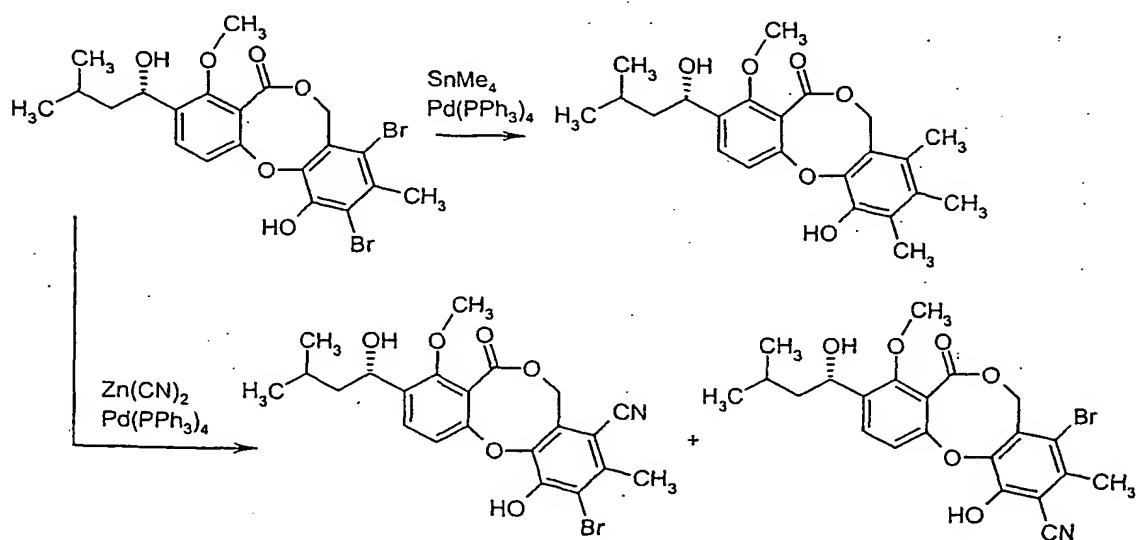
Im Allgemeinen werden die Verfahren [a], [b] und [c] in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, bei Normaldruck durchgeführt.

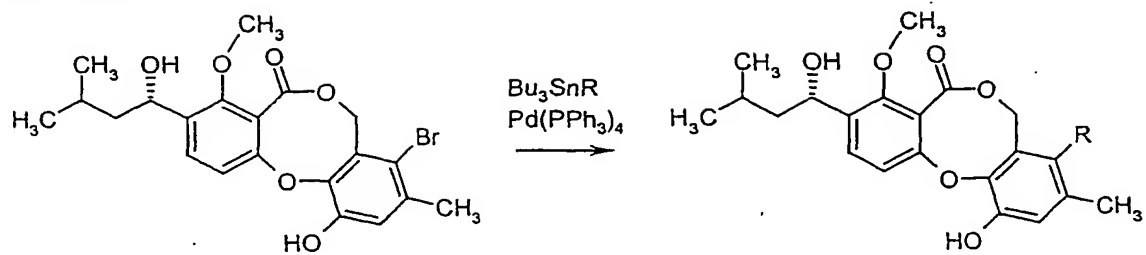
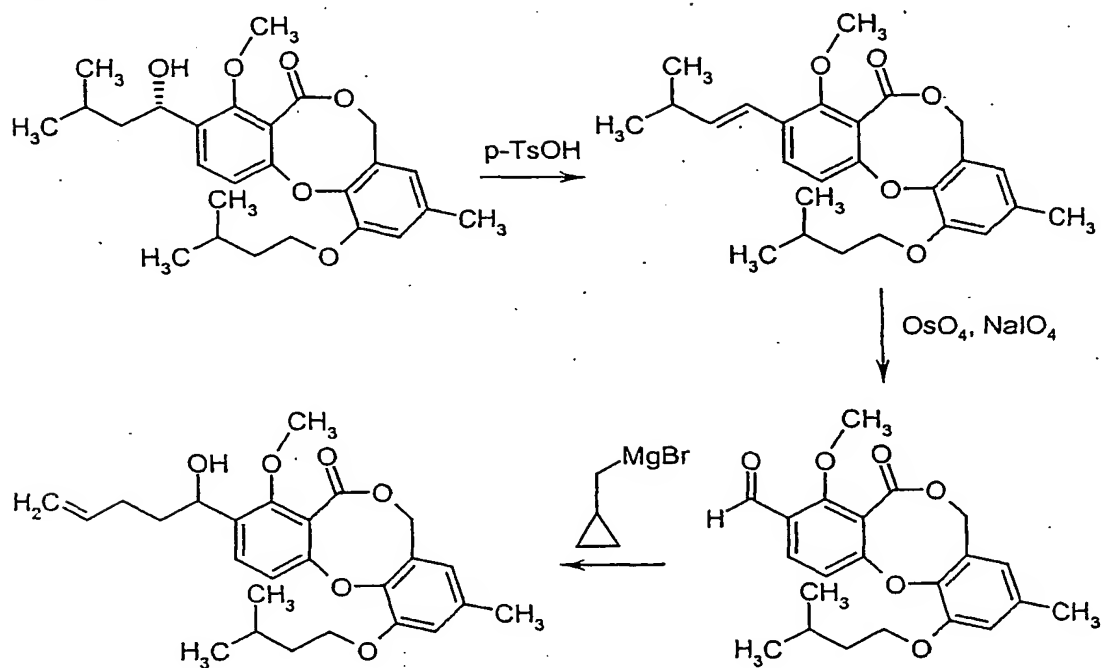
Die Verbindungen der Formel (VIII) sind aus der EP-A-411 268 bekannt oder können nach den in der EP-A-411 268 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

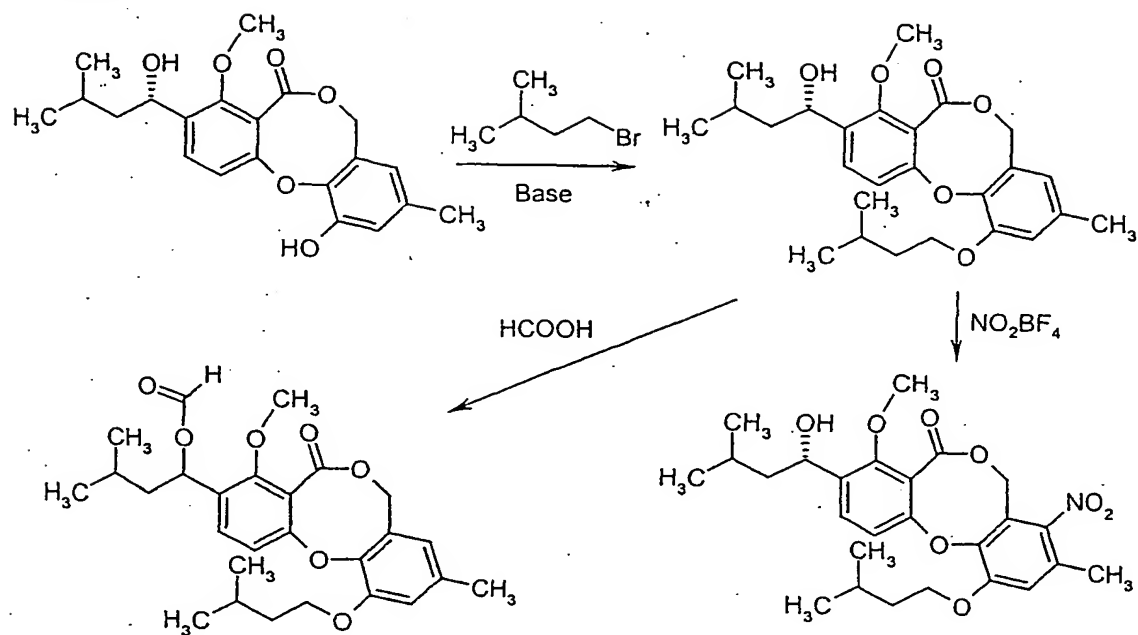
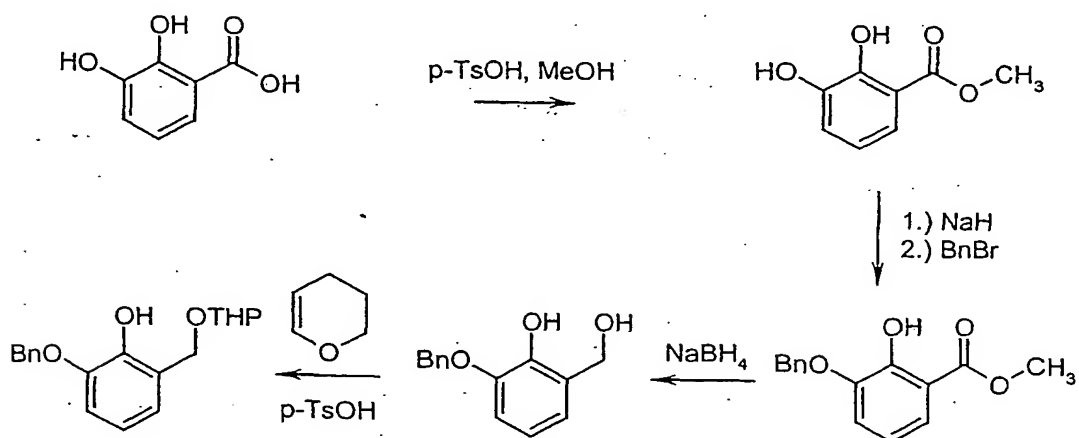
Die Verbindungen der Formeln (IX), (X), (XI), (XII) und (XIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die nachfolgend aufgeführten Reaktionsschemata 2-2, 2-3, 2-6 und 2-7 weiter veranschaulicht.

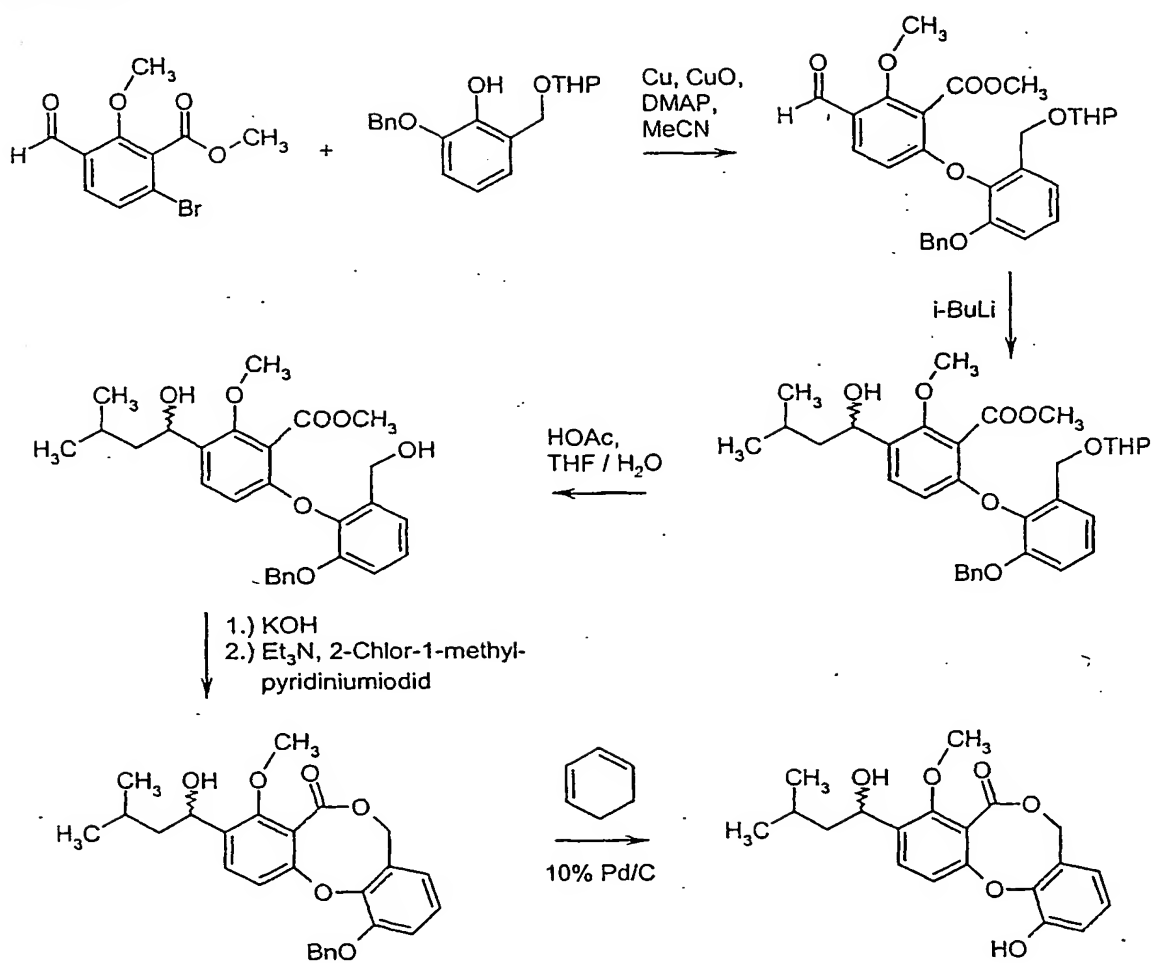
- 5 Weitere neue Synthesevariationen für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind beispielhaft in den folgenden Reaktionsschemata wiedergegeben:

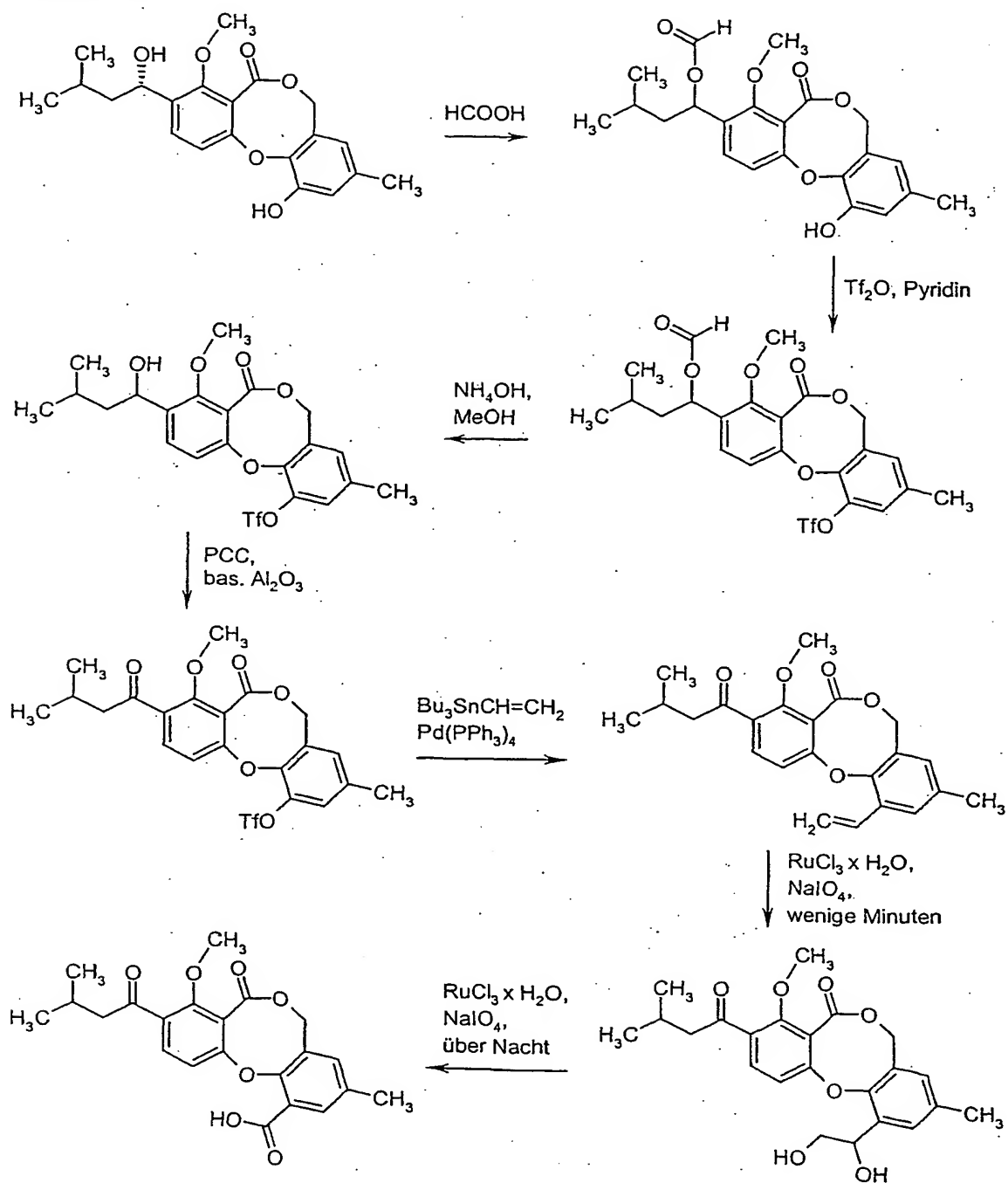
1. Ausgangsverbindungen:Schema 1-1Schema 1-2

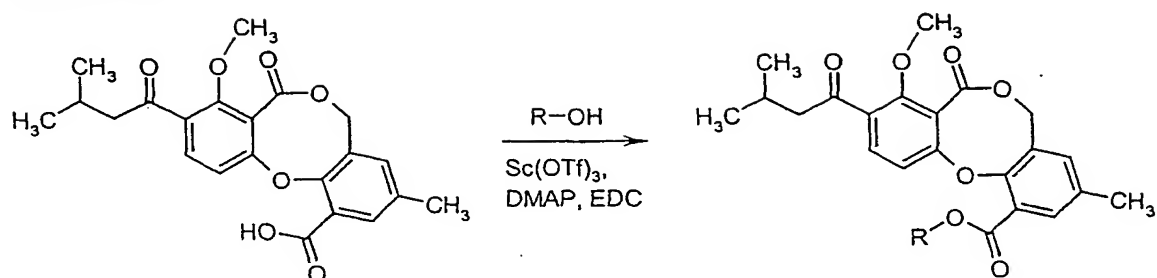
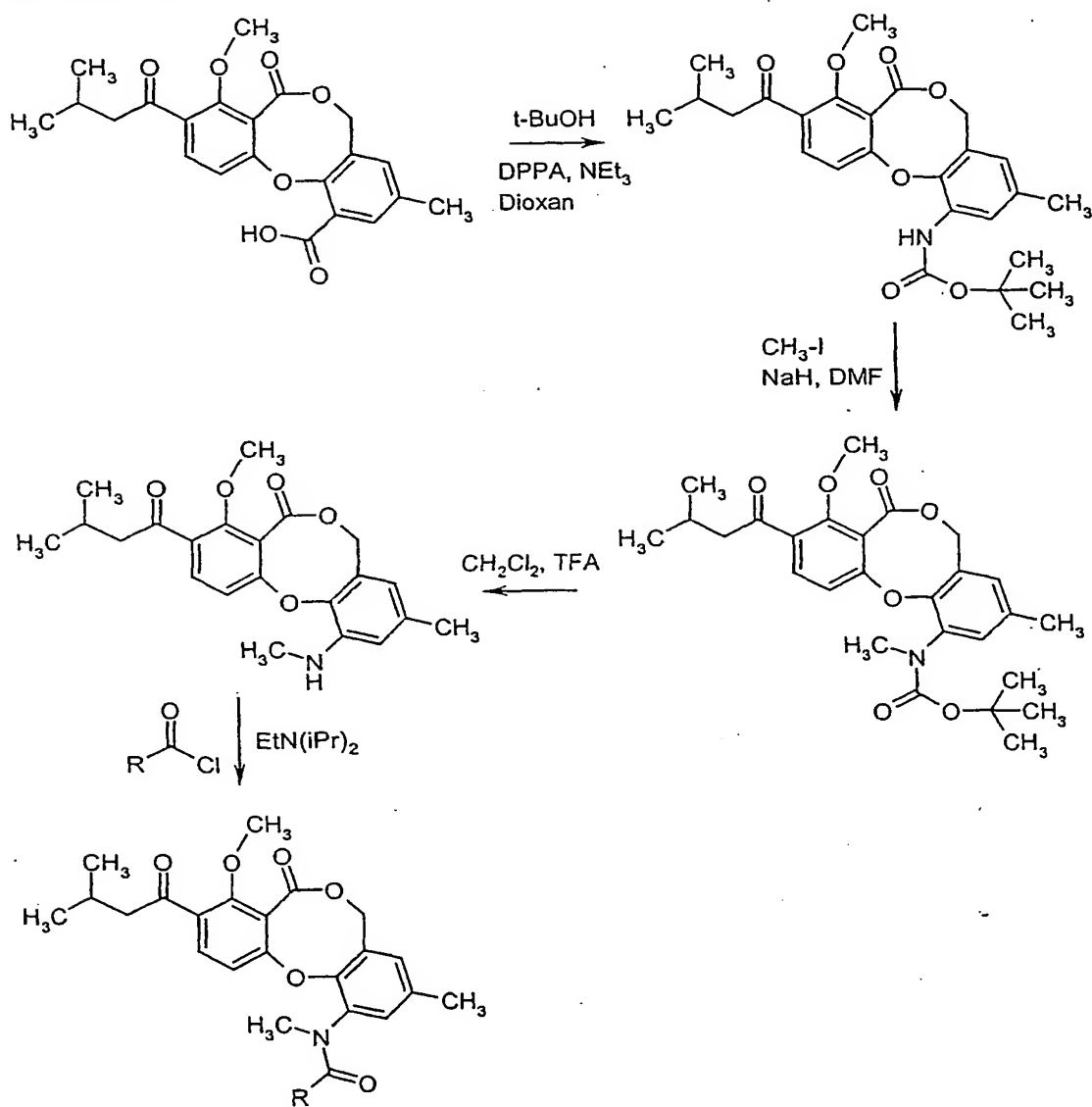
Schema 1-3**Schema 1-4**

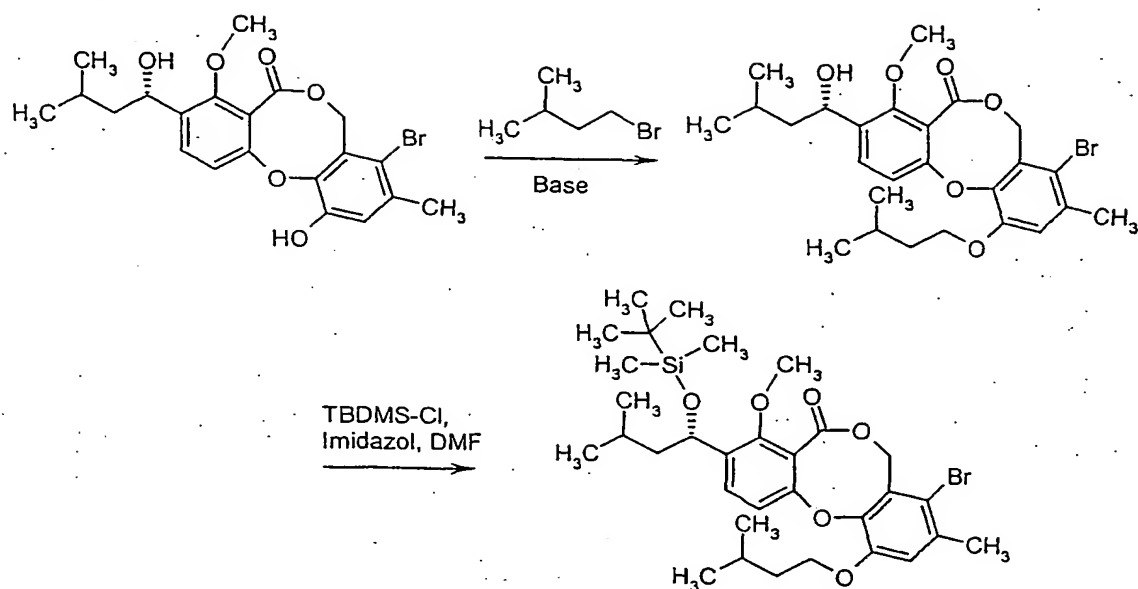
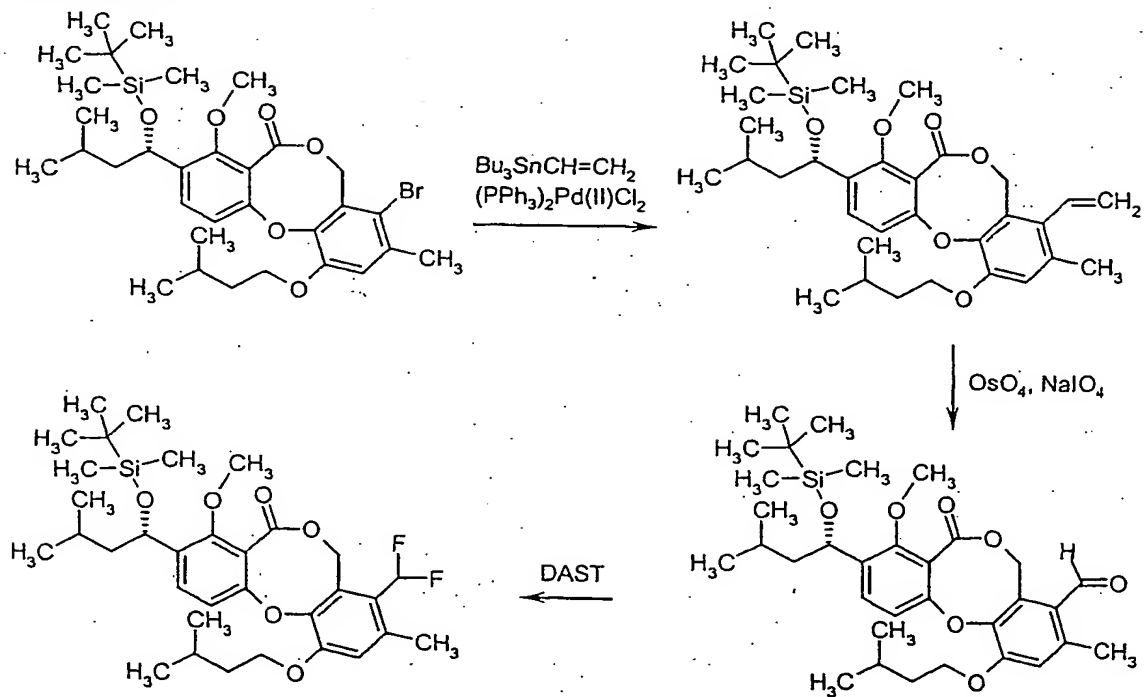
Schema 1-5**Schema 1-6**

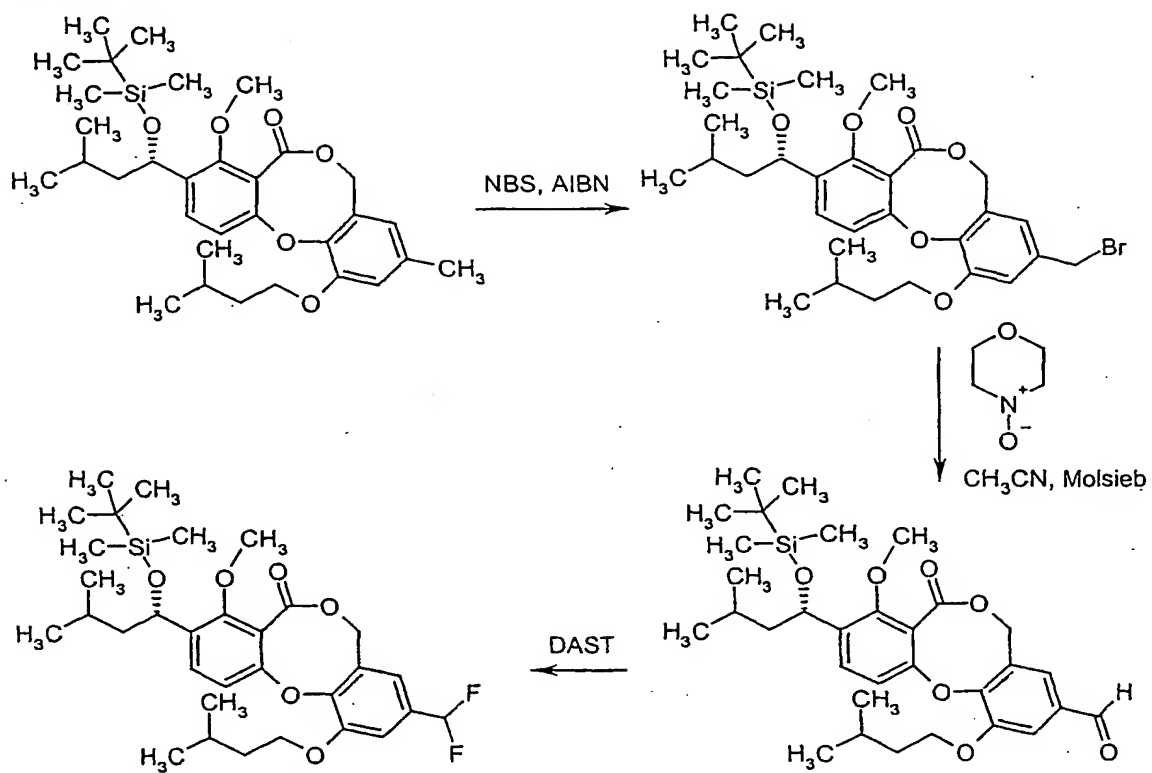
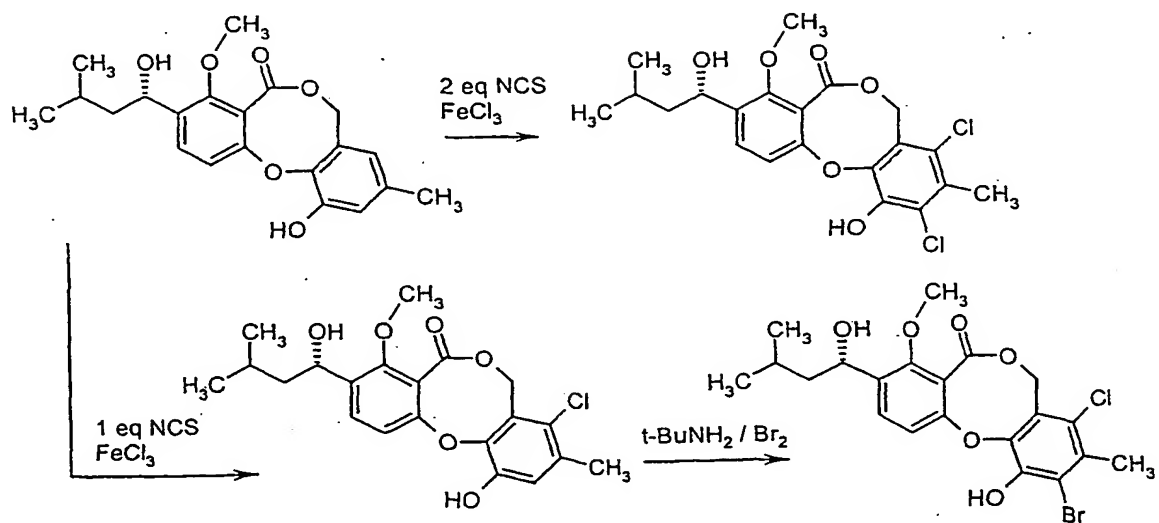
Schema 1-7



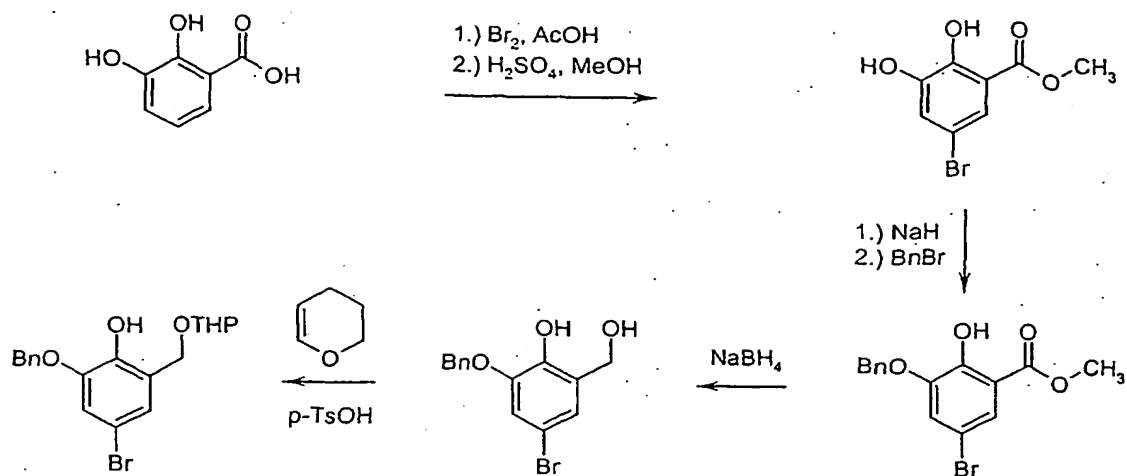
Schema 1-8

Schema 1-9**Schema 1-10**

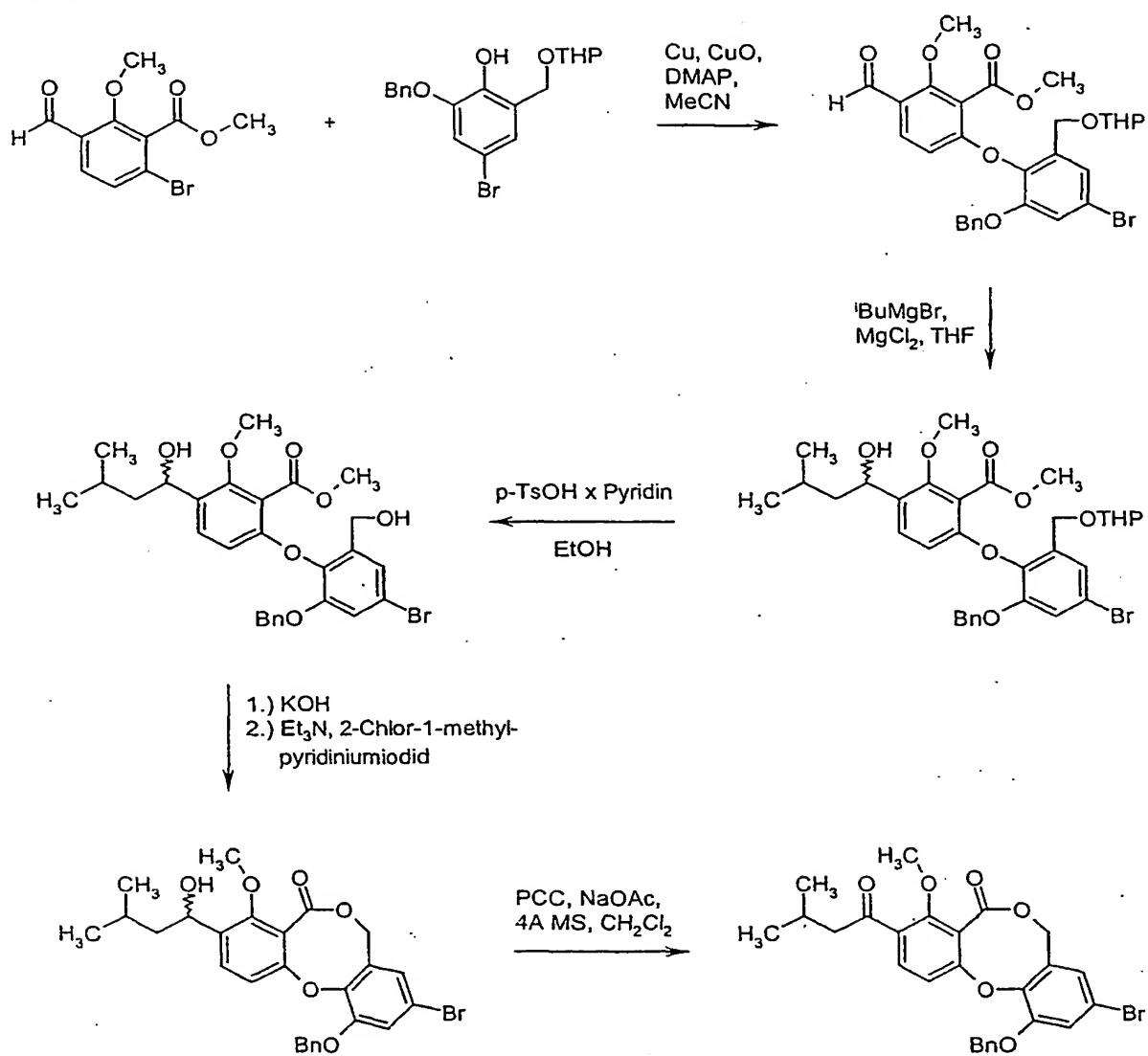
Schema 1-11**Schema 1-12**

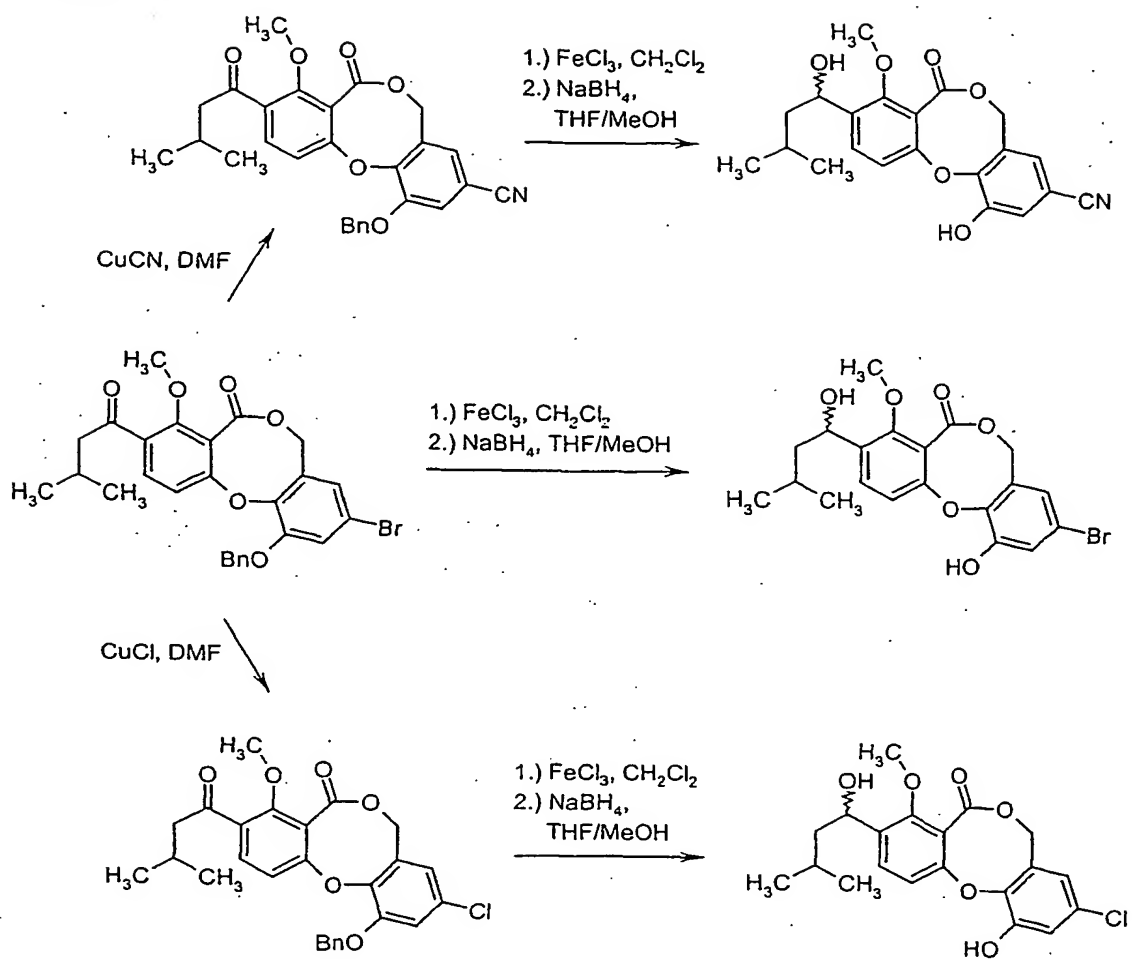
Schema 1-13**Schema 1-14**

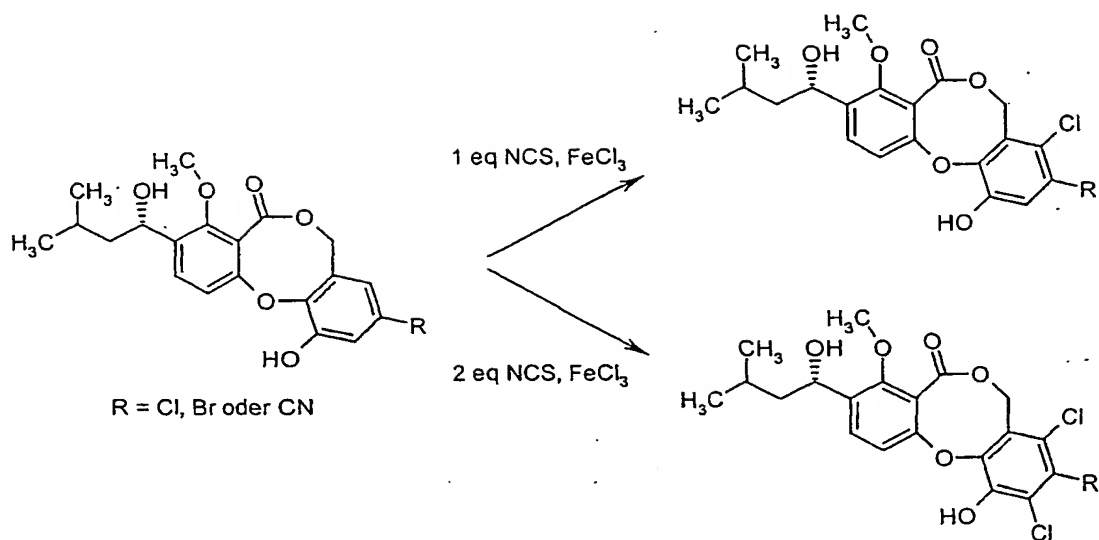
Schema 1-15



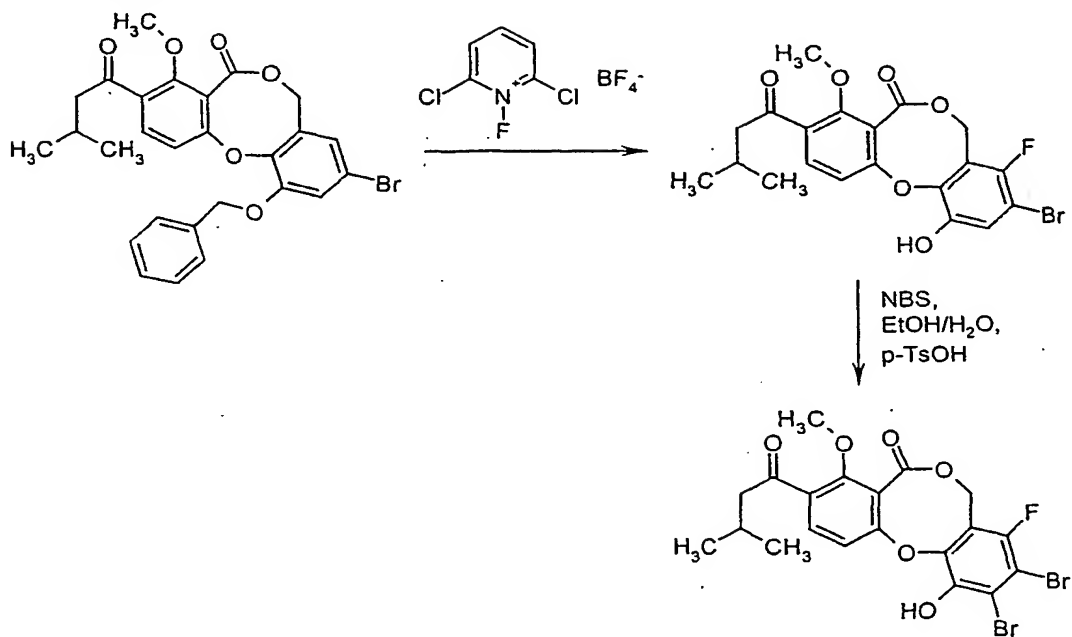
Schema 1-16

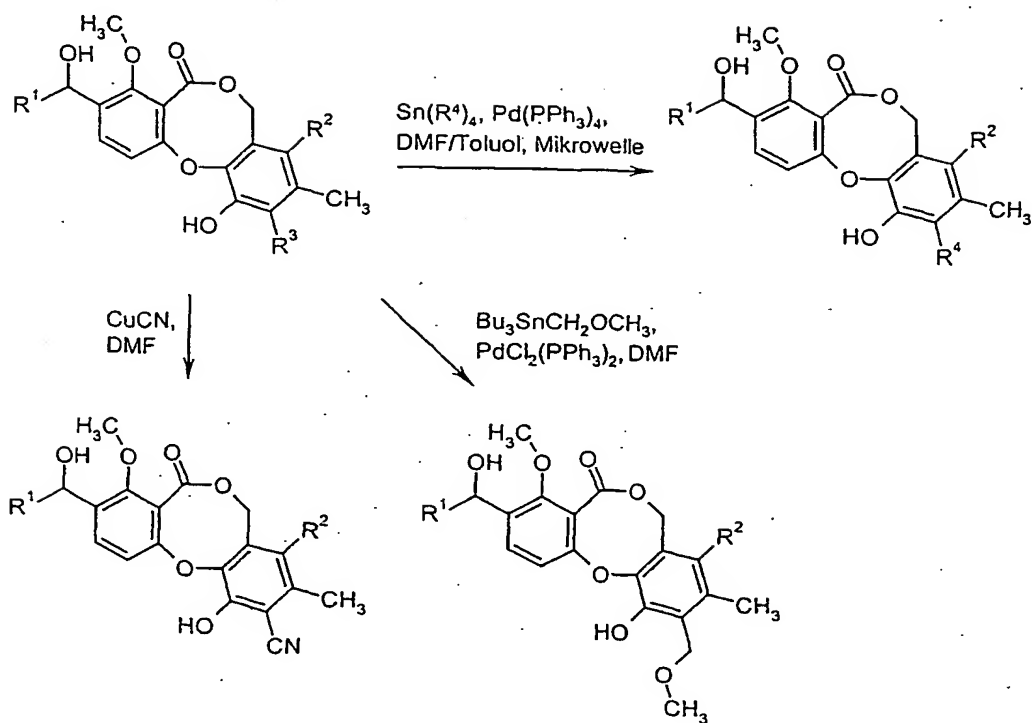


Schema 1-17

Schema 1-18

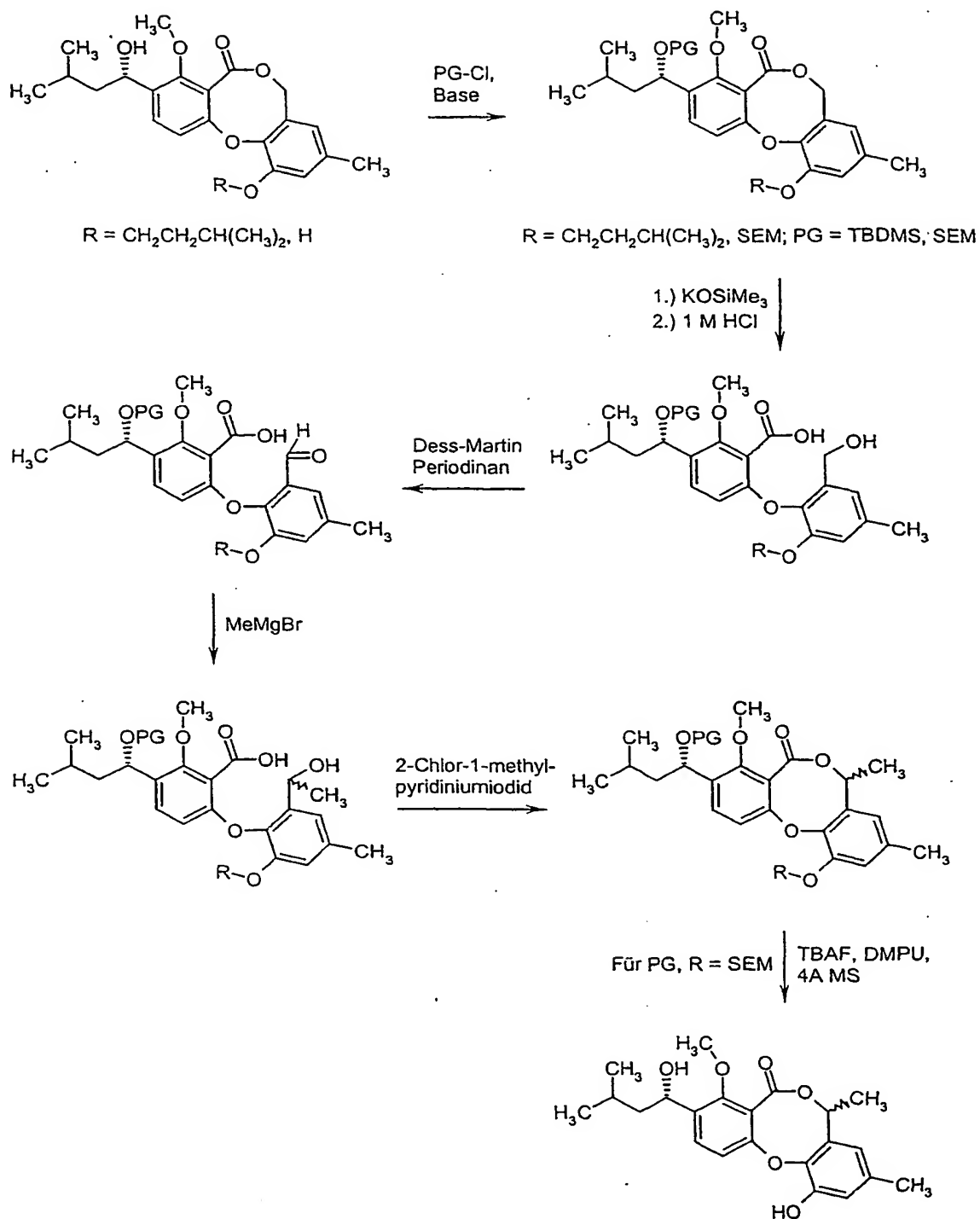
5

Schema 1-19

Schema 1-20

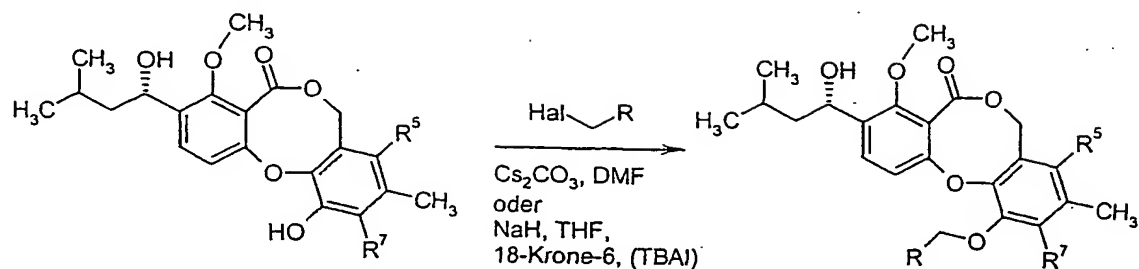
$\text{R}^1 = \text{Isobutyl, Neopentyl}; \text{R}^2 = \text{H, Cl}; \text{R}^3 = \text{Br, I}; \text{R}^4 = \text{Et, n-Pr}$

Schema 1-21

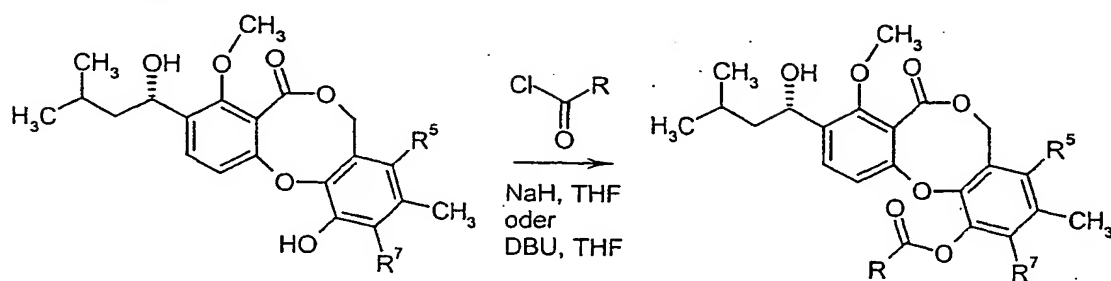


2. Herstellungsbeispiele:

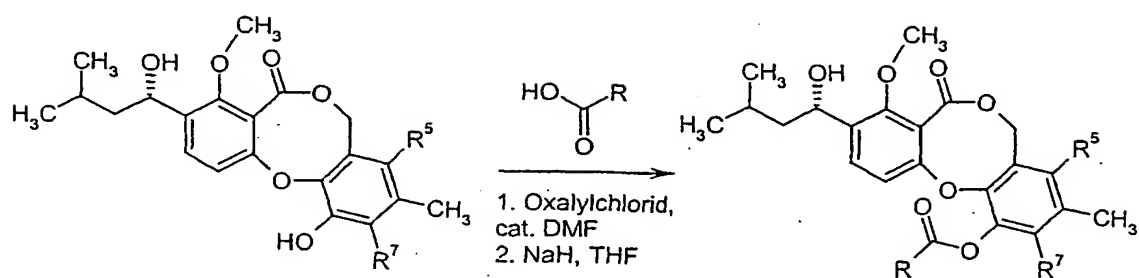
Schema 2-1

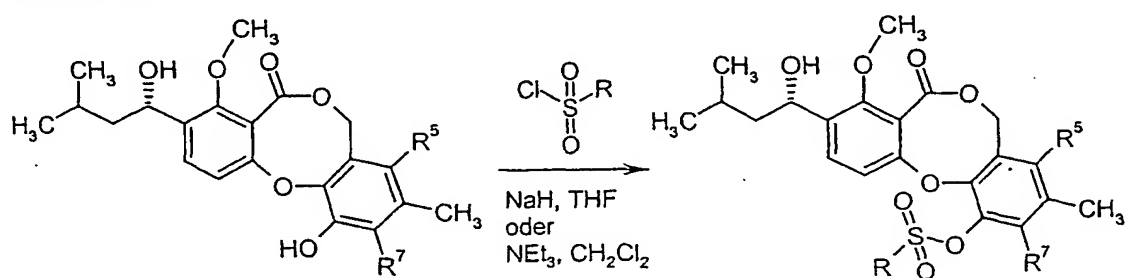
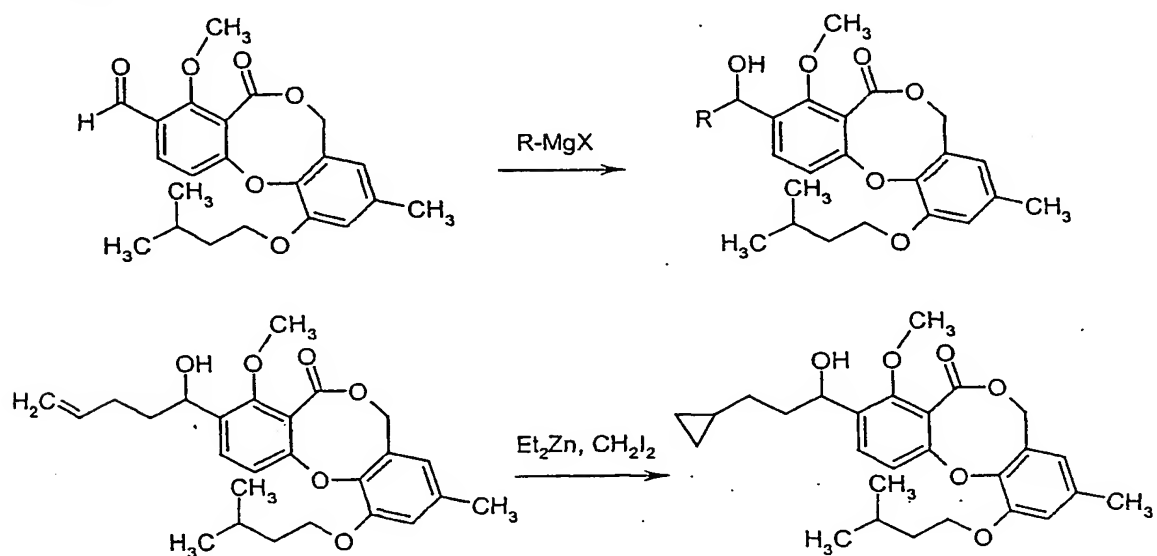
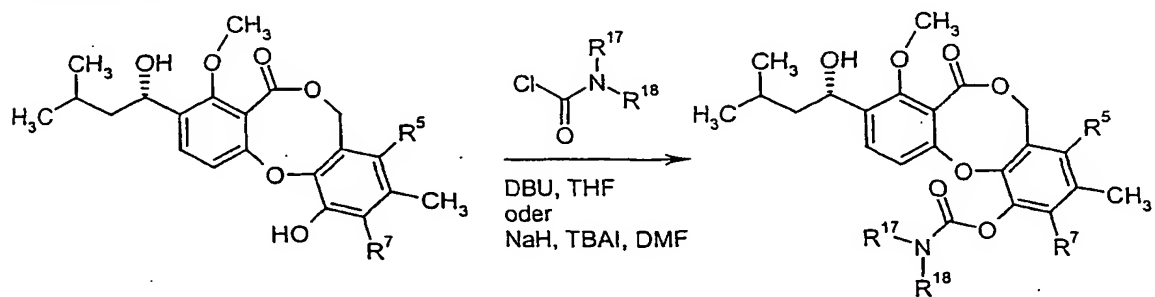


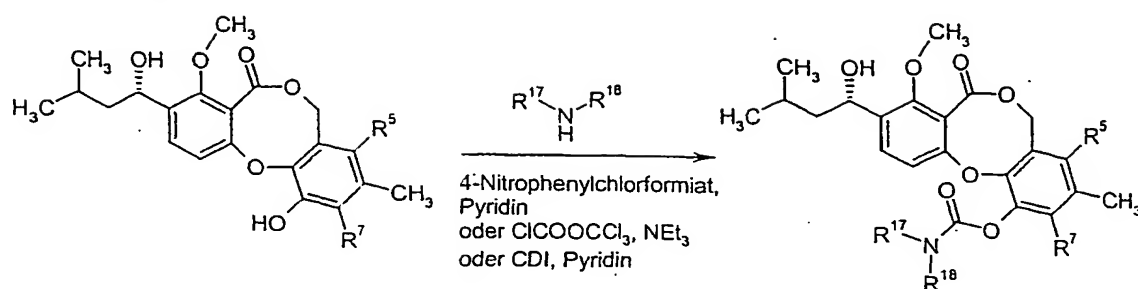
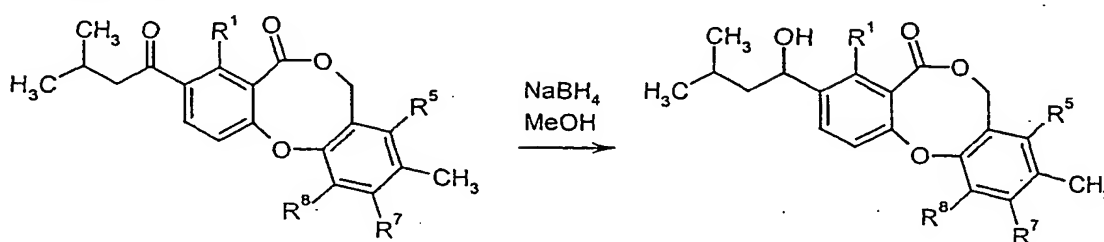
Schema 2-2



Schema 2-3



Schema 2-4**Schema 2-5****Schema 2-6**

Schema 2-7.**Schema 2-8**

[Abkürzungen:

Ac = Acetyl; AIBN = α,α' -Azobis(isobutyronitril); Bn = Benzyl; Bu = Butyl; ⁱBu = Isobutyl; cat. = katalytisch; CDI = *N,N'*-Carbonyldiimidazol; DAST = Diethylaminoschwefeltrifluorid; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin; DMF = *N,N*-Dimethylformamid; DMPU = *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff; DPPA = Diphenylphosphorylazid; EDC = *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid; eq. = Äquivalent(e); Et = Ethyl; Hal = Halogen; HOAc = Essigsäure; Me = Methyl; 4A MS = 4Å-Molekularsieb; NBS = *N*-Bromsuccinimid; NCS = *N*-Chlorsuccinimid; PCC = Pyridiniumchlorochromat; PG = Schutzgruppe (protecting group); Ph = Phenyl; Pr = Propyl; SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; TBAI = Tetrabutylammoniumiodid; TBDMS = tert.-Butyldimethylsilyl; TFA = Trifluoressigsäure; Tf = Trifluormethansulfonyl; Tf₂O = Trifluormethansulfonsäureanhydrid; THF = Tetrahydrofuran; THP = Tetrahydropyranyl; p-TsOH = para-Toluolsulfonsäure].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen verwendet werden. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels (Low Density Lipoprotein) im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels (High Density Lipoprotein). Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können darüber hinaus auch zur Behandlung und Prävention von Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich weiterhin zur Behandlung und Prävention von Schlaganfällen (Stroke) und der Alzheimer'schen Krankheit.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Präparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

Die pharmakologische Wirkung kann mittels bekannter CETP-Inhibitions-Tests ermittelt werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, blutdrucksenkende Mittel, Thyromimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhi-

bitoren, Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

5 Bevorzugt ist die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidämie, der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, 10 Prädimicin-Q und Salbostatin.

Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

15 Weiterhin bevorzugt ist die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Cholesterin-senkenden Statinen, HDL-erhöhenden Prinzipien, Gallensäure-Absorptionsblockern, Cholesterin-Absorptionsblockern, gefäßwirksamen Prinzipien oder ApoB-senkenden Prinzipien, um Dyslipidämien, kombinierte Hyperlipidämien, 20 Hypercholesterolämien oder Hypertriglyceridämien zu behandeln.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.

25 Statine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Cerivastatin. ApoB-senkende Mittel sind zum Beispiel MTP-Inhibitoren, gefäßwirksame Prinzipien können beispielsweise - aber nicht exklusiv - Adhäsionsinhibitoren, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, Zellproliferations-Inhibitoren oder dilatativ wirksame 30 Substanzen sein.

Bevorzugt ist die Kombination von Statinen oder ApoB-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

5 Die Wirkstoffe können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

10 Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzügen versehene
15 Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder
20 unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

25 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder
30 Implantate.

Die erfindungsgemäßen neuen Wirkstoffe werden zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet. Insbesondere werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung der oben genannten Erkrankungen verwendet.

5

Arzneimittel werden in bekannter Weise durch Überführen der erfindungsgemäßen Verbindungen in die üblichen Formulierungen, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, hergestellt. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0.5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

10

15

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfs-
lösemittel verwendet werden können.

20

Die intravenöse, parenterale, perlinguale und insbesondere orale Applikation sind bevorzugt.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

25

30

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die Erfindung wird dadurch nicht auf die Beispiele beschränkt.

Abkürzungen:

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpropylenharnstoff
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
HPLC	<u>Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie</u>
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie

MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R_f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Analytikmethoden:

Methode 1:

5 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μ m; Eluent A = 5 ml HClO_4 /l H_2O , Eluent B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

10 Methode 2:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μ m; Eluent A = 5 ml HClO_4 /l H_2O , Eluent B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 9 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

15

Methode 3:

Instrument: Micromass TOF-MUX-Interface 4-fach-Parallel-Einspritzung, Waters 600; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 2.1 mm, 3.0 μ m; Eluent A = Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B = Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A \rightarrow 0.2 min 100% A \rightarrow 2.9 min 30% A \rightarrow 3.1 min 10% A \rightarrow 4.5 min 10% A; Ofen: Raumtemperatur; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

Methode 4:

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule:
Symmetry C18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C = Wasser, Eluent B = Wasser +
0.3 g/l 35%-ige HCl, Eluent A = Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2% A → 2.5 min
5 95% A → 5 min 95% A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5:

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1
mm, 3.5 µm; Eluent A = Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser +
10 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% A → 4.0 min 90% A → 6.0 min 90% A;
Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 6:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1
15 mm, 3.5 µm; Eluent A = Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser +
0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% A → 4.0 min 90% A → 6.0 min 90% A;
Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 7:

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule:
20 Symmetry C18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C = Wasser, Eluent B = Wasser +
0.6 g/l 35%-ige HCl, Eluent A = Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10% A → 3 min 90%
A → 6 min 90% A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm,
3.5 µm; Eluent A = 5 ml HClO₄/l H₂O, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2%
B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 15 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C;
25 UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9:

Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0.25 µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (1.7 min halten).

Methode 10:

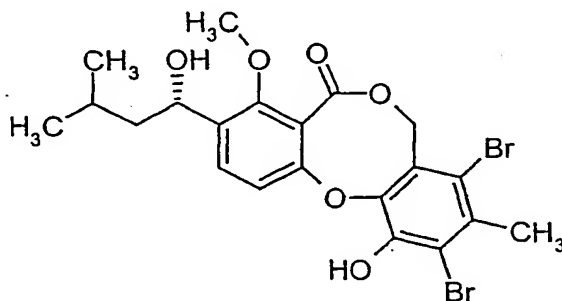
Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A, Fluss 1 ml/min → 2.5 min 30% A, Fluss 2 ml/min → 3.0 min 5% A, Fluss 2 ml/min → 4.5 min 5% A, Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Allgemeine Methode zur präparativen HPLC:

Säule: Kromasil C18, 250 mm x 20, 25, 30 oder 40 mm; Eluent A = Wasser + 1% Ameisensäure, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 90-95% A → 100% B; Fluss: 10-50 ml/min; Temp.: Raumtemperatur; UV-Detektion: 210-254 nm.

Teil A:Ausgangsverbindungen:5 Beispiel A-I

8,10-Dibrom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



10 1 g (2.69 mmol) Penicillide [T. Sassa et al., *Agr. Biol. Chem.* 37, 1221 (1973), *Tetrahedron Lett.*, 2333 (1973), *Tetrahedron Lett.*, 3941 (1974); Verbindung (Ib) in EP-A-411 268] wird in 15 ml Ethanol gelöst. 436 mg (2.69 mmol) Eisentrichlorid werden in 5 ml Wasser gelöst und zur Reaktionslösung zugetropft. Anschließend werden 277 µl (5.37 mmol) Brom zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur
 15 gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und einmal mit 10%-iger Kaliumiodid-Lösung, einmal mit Wasser, einmal mit 10%-iger Bisulfit-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es werden 1.33 g (93% d.Th.) Produkt erhalten.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.18-1.31 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.43 (q, 2H), 6.52 (br. s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 548 (M+NH₄)⁺

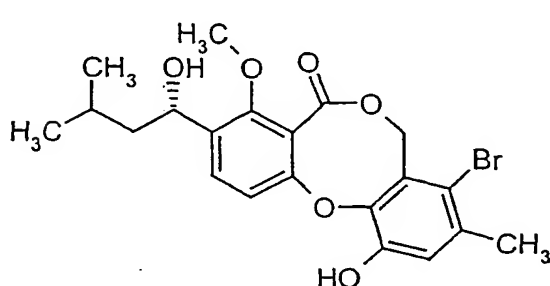
HPLC (Methode 1): R_t = 5.21 min.

Beispiel A-II und Beispiel A-III

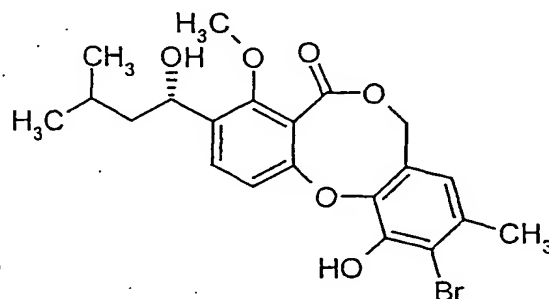
8-Brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-II)

und

5 10-Brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-III)



(Beispiel A-II)



(Beispiel A-III)

10 1 g (2.69 mmol) Penicillide werden bei 0°C in 15 ml Ethanol gelöst und mit 436 mg (2.69 mmol) Eisentrichlorid in 5 ml Wasser gelöst versetzt. Anschließend werden 131 µl (2.55 mmol) Brom in 2 ml Ethanol gelöst über 30 Minuten zugetropft und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan verdünnt, einmal mit 10%-iger Kaliumiodid-Lösung, einmal mit Wasser, einmal mit 15 10%-iger Bisulfit-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 431 mg (36% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-II sowie 52 mg (4% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-III erhalten.

Beispiel A-II:

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (quintett, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 468/470 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.87 min

Beispiel A-III:

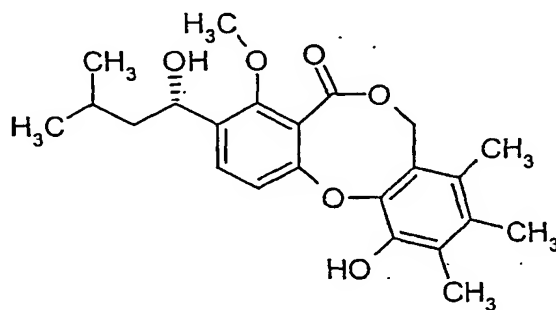
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.86 (m, 2H), 1.94 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.13 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

5 MS (DCI): m/z = 468/470 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.78 min.

Beispiel A-IV

10 8,10-Dimethyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



15 500 mg (0.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-I werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 3.92 ml (28.3 mmol) Tetramethylzinn sowie mit 251 mg (0.22 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und unter Bestrahlung mit Mikrowellen (200 Watt Leistung) in einem Mikrowellenofen (MLS Ethos 1600) 1 Stunde auf 120°C erhitzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Reaktionsgemisch mit 20 ml

20 Wasser versetzt und insgesamt viermal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden durch eine 2 g Extrelut-/Kieselgelkartusche (1:1) filtriert und das Solvens anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 10:90) chromatographisch gereinigt. Es werden 339 mg (90% d.Th.) Produkt erhalten.

25 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.40-1.85 (m, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 5.09 (quintett,

1H), 5.19-5.38 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): $m/z = 418$ ($M+NH_4$)⁺

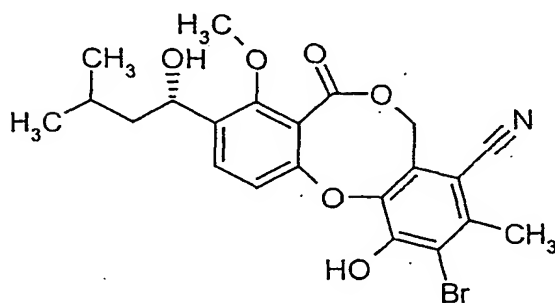
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.87$ min.

5 Beispiel A-V und Beispiel A-VI

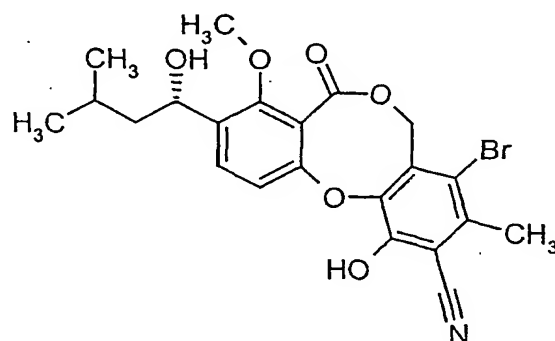
8-Cyano-10-brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-V)

und

10 8-Brom-10-cyano-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-VI)



(Beispiel A-V)



(Beispiel A-VI)

500 mg (0.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-I werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 554 mg (4.72 mmol) Zinkcyanid sowie mit 109 mg (0.09 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und unter Bestrahlung mit Mikrowellen (200 Watt Leistung) in einem Mikrowellenofen (MLS Ethos 1600) zweimal für je 1 Stunde mit 30 Minuten Unterbrechung auf 160°C erhitzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Reaktionsgemisch mit 20 ml Diethylether versetzt und je einmal mit je 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung sowie mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird durch eine 2 g Extrelut-/Kieselgelkartusche (1:1) filtriert und die Kartusche mit 10 ml Diethylether eluiert. Anschließend wird das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 10:90).

Es werden 104 mg (23% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-V sowie 56 mg (12% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-VI erhalten.

Beispiel A-V:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.55-1.74 (m, 2H),
2.48 (br. s, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.48 (q, 2H), 6.81 (d, 1H),
7.52 (d, 1H), 7.95 (br. s, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 493/495 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 2): R_t = 4.82 min

Beispiel A-VI:

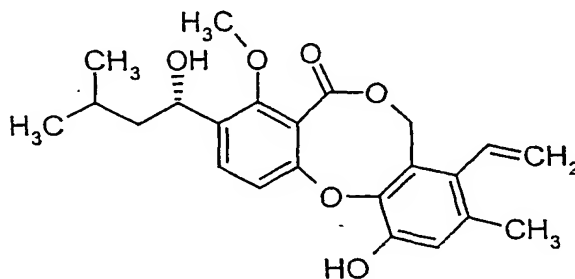
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, 6H), 1.40-1.74 (m, 3H), 2.15 (br. s, 1H),
2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.15 (m, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.30 (br. s,
1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 493/495 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.65 min.

Beispiel A-VII

11-Hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-8-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 417 mg (0.924 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-II in 16 ml Toluol gelöst und mit 36 mg (0.031 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 0.54 ml (1.85 mmol) Tributylvinylzinn versetzt. Das Reaktionsgefäß wird sofort verschlossen und das Gemisch über Nacht bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethyl-

acetat 100:0 → 40:60). Es werden 180 mg (49% d.Th.) Produkt erhalten.

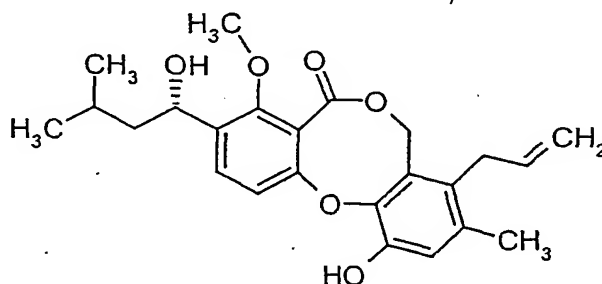
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.85 (m, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 5.09 (quintett, 1H), 5.30 (br. s, 2H), 5.52 (dd, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

5 MS (ESIpos): m/z = 421 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.76 min.

Beispiel A-VIII (SCCA-4332-2) BAY 676253

8-Allyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-VII aus 310 mg (0.687 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-II. Es werden 155 mg (55% d.Th.) Produkt erhalten.

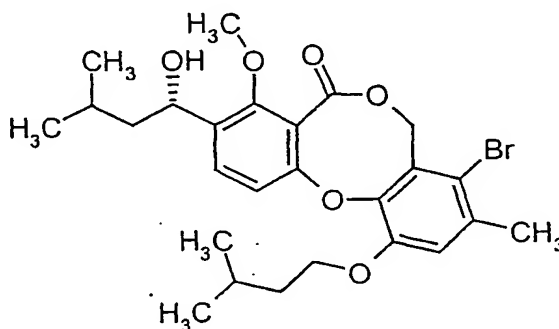
15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.43-1.85 (m, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.22-3.24 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.75 (dd, 1H), 5.00 (dd, 1H), 5.09 (quintett, 1H), 5.17 (br. s, 2H), 5.77-5.92 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 435 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

20 HPLC (Methode 1): R_t = 4.81 min.

Beispiel A-IX

8-Brom-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



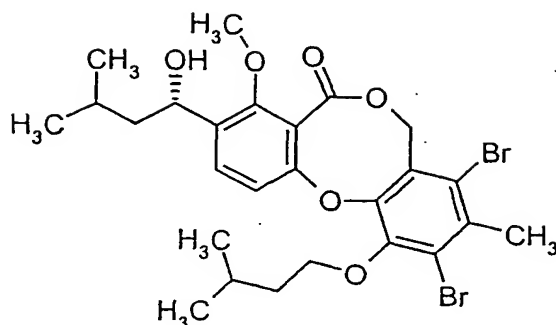
Unter Argon werden 0.94 g (2.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-II in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 87 mg (2.187 mmol) 60%-igem Natriumhydrid portionsweise versetzt. Nach 5 Minuten werden 77 mg (0.208 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid und 1.25 ml (10.42 mmol) 3-Methylbutylbromid zugegeben und über Nacht bei 60°C gerührt. Nach kurzer Zeit entsteht ein Niederschlag. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1). Es werden 711 mg (65% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96-1.00 (m, 12H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.65-1.95 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 5.08 (quintett, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 540 (M+NH₄)⁺.

Beispiel A-X

8,10-Dibrom-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



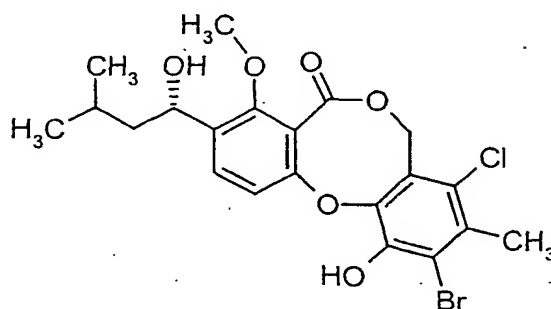
Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-IX aus 570 mg (1.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-I. Es werden 135 mg (21% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.94-1.00 (m, 12H), 1.42-1.95 (m, 7H), 2.59 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 5.09 (quintett, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 623 (M+Na)⁺.

Beispiel A-XI

10 10-Brom-8-chlor-11-hydroxy-3-[(1*S*)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



320 mg (0.47 ml, 4.42 mmol) tert.-Butylamin werden in 20 ml Toluol gelöst und diese Lösung auf -30°C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 5 Minuten wird eine Lösung von 1.41 g (0.46 ml, 8.85 mmol) Brom in 25 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Dann wird auf -78°C abgekühlt und eine Lösung der Verbindung aus Beispiel A-XLIII (1.5 g, 3.68 mmol) in 25 ml Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wird unter kräftigem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt und 4-5 Stunden stehen gelassen. Der Ansatz wird mit 1 M Salzsäure und anschließend mit

Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch getrennt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 3:1) und anschließend über präparative HPLC weiter aufgereinigt. Man erhält 791 mg (88% Reinheit, 39% d.Th.) Produkt.

5 $R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (m, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.62 (d, 1H) ppm.

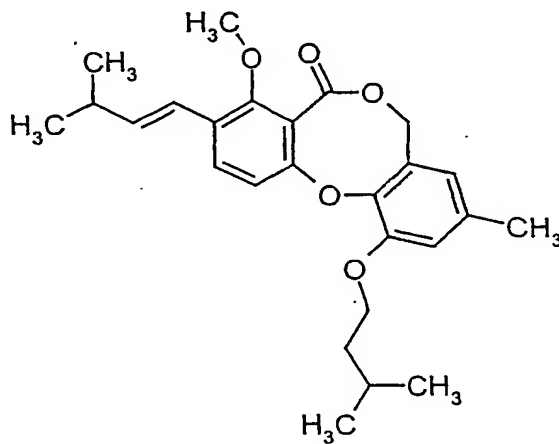
MS (DCI): $m/z = 503$ ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$

10 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.97$ min.

Beispiel A-XII

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-3-[(1E)-3-methyl-1-butenyl]-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

15



20

100 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXVIII werden in 1.5 ml Toluol vorgelegt, mit 20 mg Molekularsieb (4A) und einer katalytischer Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt, und 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit dem dreifachen Volumen an Diethylether versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über 7 g Kieselgel chromatographisch gereinigt

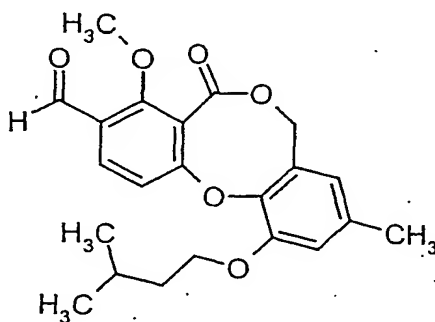
(Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:7). Es werden 62 mg (65% d.Th.) eines weißen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, 6H), 1.10 (d, 6H), 1.77 (q, 2H), 1.92 (sep., 1H), 2.26 (s, 3H), 2.49 (sextett, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.13-6.21 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.

HPLC (Methode 1): R_t = 5.88 min.

Beispiel A-XIII

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-carbaldehyd



1.11 g (2.62 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XII werden in 52 ml Dioxan vorgelegt und mit 3.3 ml Osmiumtetroxid (2.5 Gew.-%ige Lösung in tert.-Butanol) versetzt. Nach 5 Minuten wird eine Lösung aus 2.8 g (13.07 mmol) Natriumperodat in 26 ml Wasser zugegeben. Es bildet sich eine farblose Suspension. Nach 90 Minuten wird der Ansatz filtriert, der Filterkuchen mit Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der dunkle ölige Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 \rightarrow 4:1). Es werden 671 mg (67% d.Th.) eines grünlich-grauen Feststoffes erhalten.

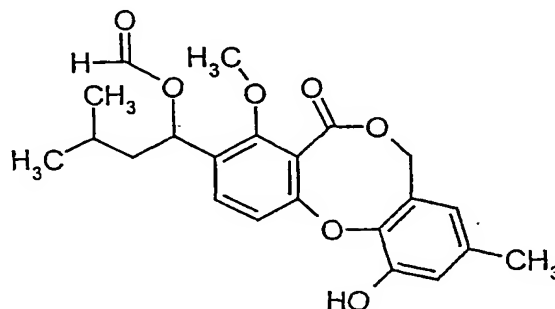
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, 6H), 1.78 (q, 2H), 1.91 (sep., 1H), 2.28 (s, 3H), 4.07-4.12 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 10.35 (s, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 402 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 5.23 min.

Beispiel A-XIV.

1-(11-Hydroxy-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-yl)-3-methylbutyl-formiat



15 g (40.3 mmol) Penicillide werden in 80 ml Ameisensäure auf 40°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird nach einer Stunde abgekühlt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 5:1). Es werden 14.6 g (91% d.Th.) Produkt erhalten.

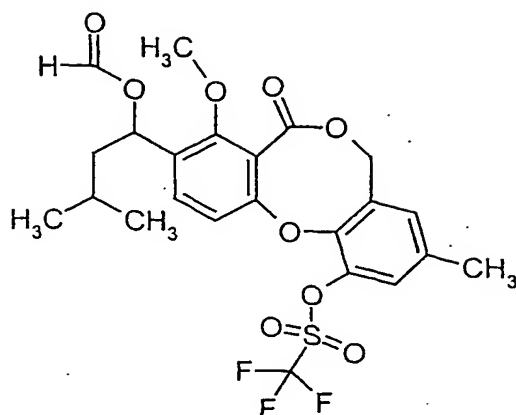
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.52-1.90 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.03 (q, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.38 (br. s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.07 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 423 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Beispiel A-XV

9-[1-(Formyloxy)-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat

- 87 -



14 g (34.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XIV werden in 160 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 20 ml (245 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend werden 24 ml (140 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben. Es entsteht eine dunkle Lösung. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 18 g (97% d.Th.) Produkt erhalten.

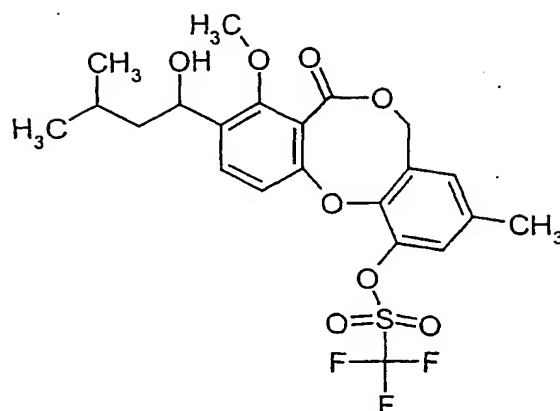
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (dd, 6H), 1.51-1.89 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.11 (q, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.06 (s, 1H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 5.27 min.

MS (ESIpos): m/z = 555 (M+Na)⁺

Beispiel A-XVI

9-[1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat



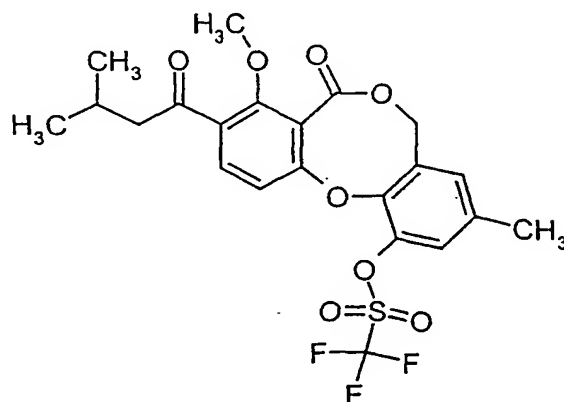
1.97 g (3.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XV werden in 40 ml Methanol
gelöst und mit 1.33 ml (8.5 mmol) 26%-iger Ammoniaklösung versetzt. Nach einer
Stunde bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der
Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.83 g (98% d.Th.) Produkt
erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.65-1.86 (m, 2H),
1.93 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08-5.10 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (d, 1H),
7.14 (s, 1H), 7.63 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 527 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Beispiel A-XVII

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-
1-yl trifluormethansulfonat



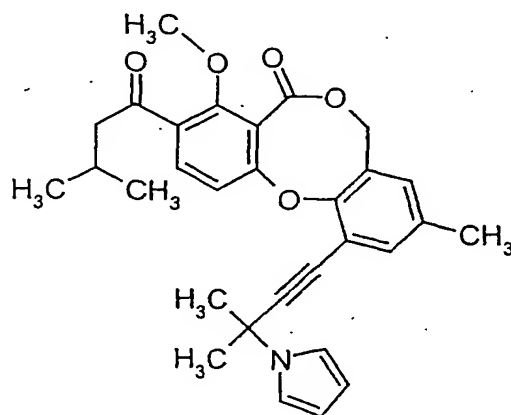
100 mg (198 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-XVI werden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit 40 mg (396 μmol) basischem Aluminiumoxid und 85 mg (396 μmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt, und bei Raumtemperatur gerührt. Nach kurzer Zeit färbt sich die Lösung schwarz. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und mit 50 ml Dichlormethan das Produkt eluiert. Es werden 92 mg (92% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 2.15-2.29 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.16 (br. s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.72 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel A-XVIII

4-Methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-11-[3-methyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)-1-butyryl]-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 100 mg (200 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-XVII in 5 ml eines Gemisches aus Dimethylformamid und Triethylamin (5:1) gelöst und mit 14 mg (20 μmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid, 11.4 mg (60 μmol) Kupfer(I)iodid und 222 mg (600 μmol) Tetra-n-butylammoniumiodid bei Raumtemperatur versetzt. Nach 5 Minuten werden 91 μl (800 μmol) 1-(1,1-Dimethyl-2-propinyl)-1H-pyrrol zugegeben und über Nacht bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung im Hochvakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Phosphatpuffer (pH 7) versetzt und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die

organische Phase wird über eine 1.1 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert und mit Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine 10 g Kieselgelkartusche gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 55:45). Es werden 89 mg (91% d.Th.) Produkt erhalten.

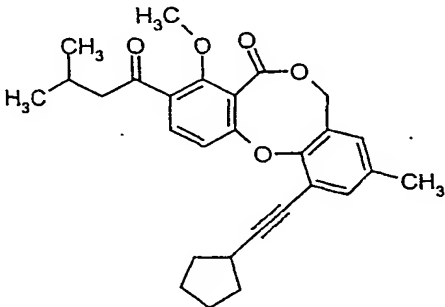
5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.90 (s, 6H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.11 (br. s, 2H), 6.17-6.19 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.7 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

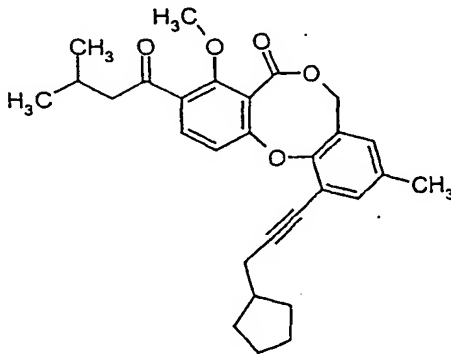
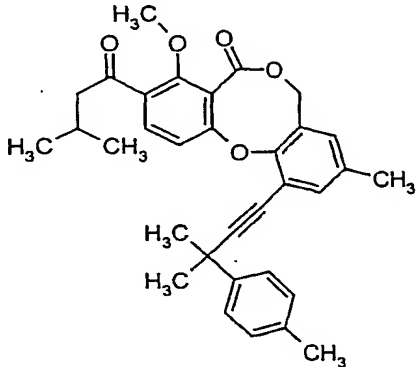
HPLC (Methode 1): R_t = 5.47 min.

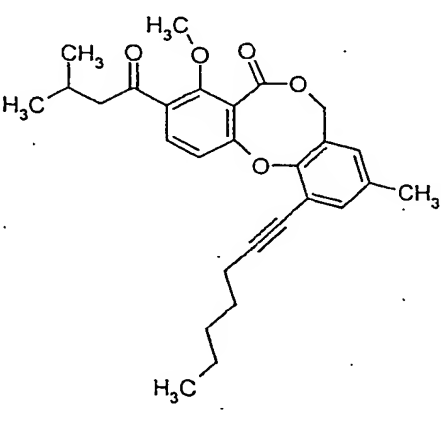
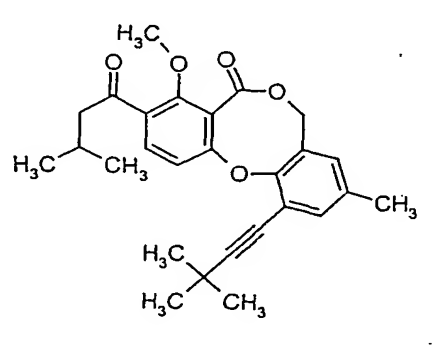
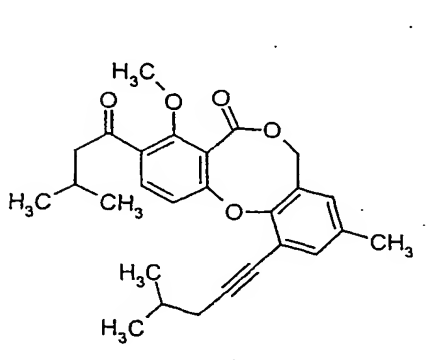
10

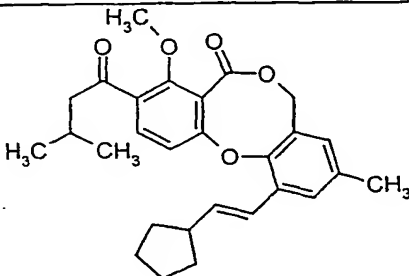
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XIX		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 4H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.22 (quintett, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 2.90 (quintett, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 447 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.77 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XX		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.94 (t, 12H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.79 (quintett, 1H), 2.22 (quintett, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.68 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 449 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.93 min.
XXI		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.43-1.58 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 449 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.93 min.

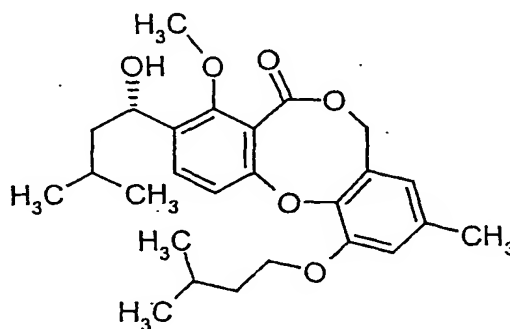
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XXII		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.30-1.43 (m, 2H), 1.48-1.72 (m, 5H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.19 (sep., 1H), 2.25 (s, 3H), 2.49 (d, 2H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.68 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 478 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.03 min.
XXIII		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.69 (s, 6H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.11 (br. s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 528 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.07 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XXIV		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.89 (t, 3H), 0.96 (d, 6H), 1.32-1.50 (m, 4H), 1.64 (quintett, 2H), 2.19 (quintett, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.68 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 449 (M+H) ⁺
XXV		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 6H), 1.36 (s, 9H), 2.22 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.10 (br. s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 435 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.91 min.
XXVI		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 6H), 1.06 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.88 (d, 2H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.10 (br. s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 435 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.91 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XXVII		Isomerengemisch; MS (ESIpos): $m/z = 449 (M+H)^+$ HPLC (Methode 1): $R_t = 6.13$, 6.21 und 6.29 min.

Beispiel A-XXVIII

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 54 g (145 mmol) Penicillide in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C portionsweise mit 6.09 g (152 mmol) 60%-igem Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten wird die Reaktionslösung mit 5.35 g (14.5 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid und 34.7 ml (290 mmol) 3-Methylbutylbromid versetzt und auf 60°C über Nacht erwärmt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Pentan verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es werden 50 g (76% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95\text{-}1.01$ (m, 12H), $1.44\text{-}1.52$ (m, 1H), $1.64\text{-}1.80$

(m, 4H), 1.90 (quintett, 1H), 1.97 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

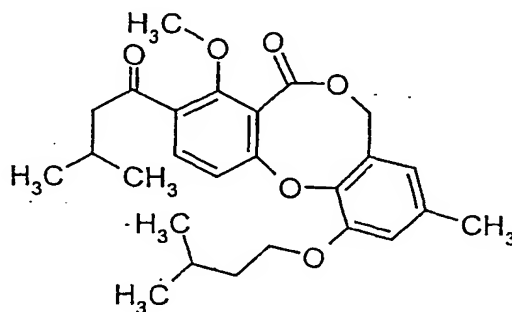
MS (DCI): $m/z = 460$ ($M+NH_4$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.33$ min.

5

Beispiel A-XXIX

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



10

100 mg (226 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XXVIII werden unter Argon in 0.5 ml Dichlormethan gelöst. Es werden 73 mg (339 μ mol) Pyridiniumchlorochromat und etwas Kieselgel zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:15). Es werden 74 mg (74% d.Th.) Produkt erhalten.

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (dd, 12H), 1.77 (q, 2H), 1.92 (quintett, 1H), 2.21 (quintett, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.10 (br. s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.67 (d, 1H) ppm.

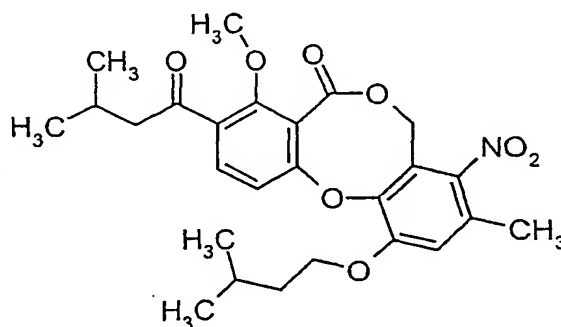
20

MS (ESIpos): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.51$ min.

Beispiel A-XXX

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-8-nitro-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



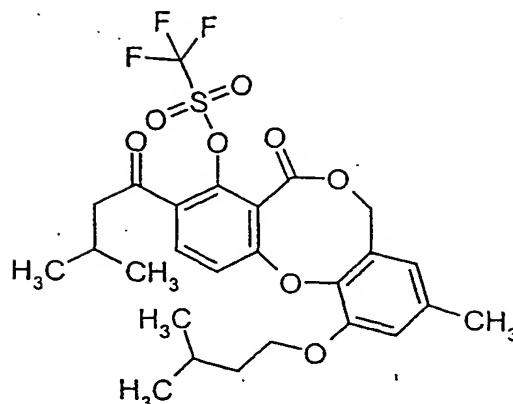
Unter Argon werden 1.8 g (4.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXIX in 50 ml Dichlormethan gelöst und bei -78°C mit 597 mg (4.5 mmol) Nitroniumtetrafluoroborat versetzt. Es wird auf 0°C erwärmt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 1.39 g (70% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (dd, 12H), 1.80 (q, 2H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.14 (br. s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.71 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 486 (M+H)⁺

Beispiel A-XXXI

11-(Isopentyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-4-yl trifluormethansulfonat



Unter Argon werden 500 mg (1.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXVII in Dichlormethan gelöst und mit 29 mg (234 μ mol) 4-Dimethylaminopyridin und 306 μ l (1.76 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Bei 0°C werden über 10 Minuten 218 μ l (1.29 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und dann dreimal mit 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird noch zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1). Es werden 620 mg (95% d.Th.) Produkt erhalten.

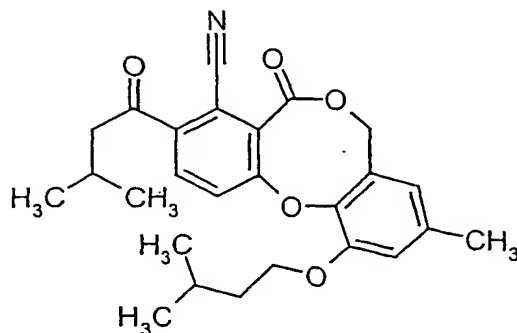
R_f = 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 12H), 1.77 (q, 2H), 1.91 (sep., 1H), 2.22 (sep., 1H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 4.10 (t, 2H), 5.15 (br. s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.78 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 559 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel A-XXXII

11-(Isopentyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-4-carbonitril



Unter Argon werden in einem ausgeheizten und evakuierten Kolben 100 mg (179 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXI, 32 mg (269 μmol) Zinkcyanid und 8 mg (7 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 2 ml Dimethylformamid
 5 zusammengegeben. Es wird nochmals evakuiert und mit Argon belüftet und dann auf 100°C über Nacht erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 1 ml Wasser und 5 ml Ethylacetat versetzt, über eine Extraktkartusche filtriert und mit ca. 40 ml Ethylacetat eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 28 mg (36% d.Th.) Produkt
 10 erhalten.

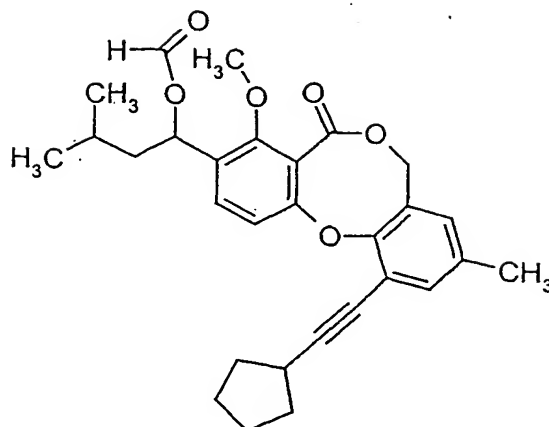
$R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, 12H), 1.71-1.95 (m, 3H), 2.22-2.40 (m, 4H), 2.89 (d, 2H), 4.10 (t, 2H), 5.08 (br. s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.96 (d, 1H) ppm.

15 MS (ESIpos): $m/z = 436$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel A-XXXIII

1-[11-(Cyclopentylethynyl)-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-3-yl]-3-methylbutyl-formiat



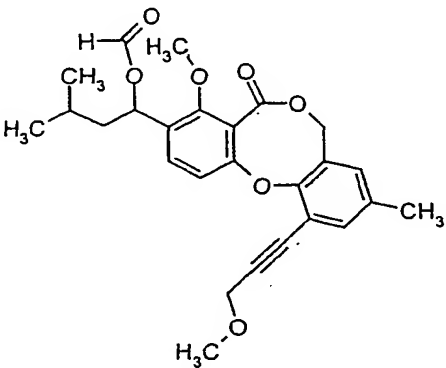
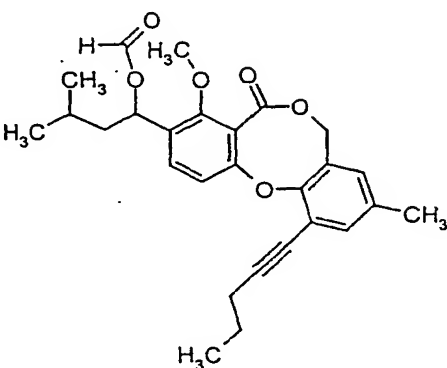
Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-XVIII aus 100 mg (188 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XV. Es werden 89 mg (100% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.54-1.88 (m, 9H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.89 (quintett, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.05 (q, 2H), 6.28 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm.

LC-MS (Methode 7): R_t = 4.05 min.

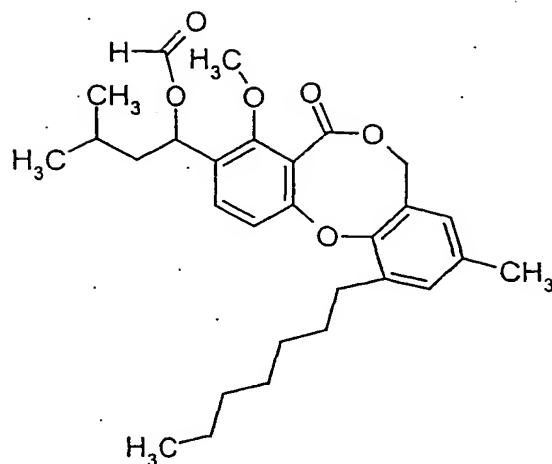
MS (ESIpos): m/z = 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 10 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XXXIV		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.38 (s, 3H), 5.06 (q, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm. LC-MS (Methode 7): R _t = 3.46 min. MS (ESIpos): m/z = 425 (M+H) ⁺
XXXV		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.64 (q, 2H), 1.79-1.88 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.05 (q, 2H), 6.28 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm. LC-MS (Methode 7): R _t = 3.88 min. MS (ESIpos): m/z = 423 (M+H) ⁺

Beispiel A-XXXVI

1-(11-Heptyl-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-yl)-3-methylbutyl-formiat



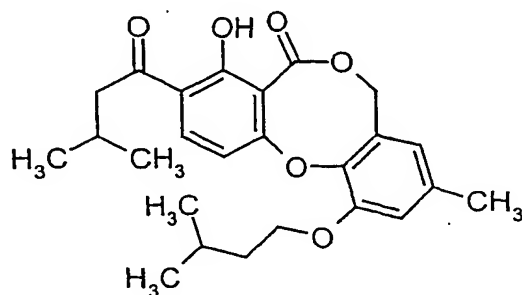
Unter Argon werden 1.5 ml (751 μmol) einer 0.5 M Lösung von 9-Borabicyclo-[3.3.1]nonan in Tetrahydrofuran vorgelegt und bei 0°C (trübe Lösung) 106 μl (751 μmol) 1-Hepten zugegeben. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur werden 2 ml
 5 Dioxan, 5.4 mg (4.7 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 60 mg (282 μmol) Kaliumphosphat und 100 mg (188 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-XV zugegeben und über Nacht auf 85°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der
 10 Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 2:1). Es werden 63 mg (69% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, 3H), 0.96 (d, 6H), 1.23-1.90 (m, 13H), 2.25 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 5.05 (q, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm.

15 MS (ESIpos): m/z = 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel A-XXXVII

4-Hydroxy-11-(isopentyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



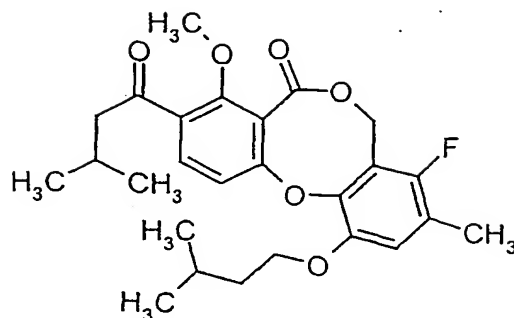
Unter Argon werden 10 g (22.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXIX in 250 ml Dichlormethan gelöst und bei -78°C mit 20.43 ml (20.43 mmol) einer 1 M Lösung von Bortribromid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach zwei Stunden bei -78°C wird die Reaktionslösung mit 30 ml Methanol versetzt, 30 Minuten bei -78°C nachgerührt und dann auf Raumtemperatur gebracht. Das Gemisch wird mit etwas Dichlormethan verdünnt und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, verrührt, der Feststoff abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 7.7 g (80% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (dd, 12H), 1.77 (q, 2H), 1.92 (sep., 1H), 2.22-2.40 (m, 4H), 2.80 (d, 2H), 4.09 (t, 2H), 5.10 (br. s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 13.20 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 427 (M+H)⁺
HPLC (Methode 1): R_t = 5.39 min.

Beispiel A-XXXVIII

4-Methoxy-8-fluor-11-(isopentyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



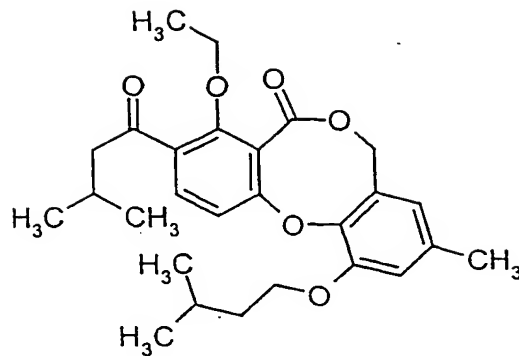
Unter Argon werden 252 mg (0.57 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXVII in 2 ml trockenem Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur mit 811 mg (1.26 mmol) 1-Fluor-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis-tetrafluorborat (50% auf Al₂O₃) versetzt. Es wird 2 Stunden bei 80°C nachgerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit je 10 ml Ethylacetat und Wasser. Nach Trennen der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan → Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 → Ethylacetat). Es werden 14 mg (5% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (dd, 12H), 1.73 (q, 2H), 1.88 (sep., 1H), 2.12-2.28 (m, 4H), 2.81 (d, 2H), 3.96 (t, 3H), 4.05 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.67 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 459 (M+H)⁺

Beispiel A-XXXIX

4-Ethoxy-11-(isopentyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



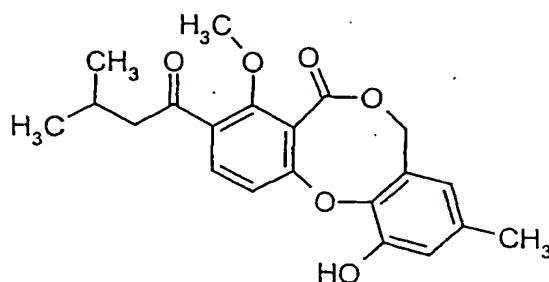
Unter Argon werden 180 mg (422 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXVII in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 116 mg (844 μ mol) Kaliumcarbonat und 270 μ l (3.38 mmol) Iodethan versetzt, und 16 Stunden bei 40°C gerührt. Da die Reaktion noch nicht vollständig ist, werden 135 μ l (1.69 mmol) Iodethan nachgegeben und die Temperatur auf 60°C erhöht. Nach 8 Stunden wird die Reaktionslösung abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit 1 N Salzsäure gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 132 mg (69% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 12H), 1.40 (t, 3H), 1.77 (q, 2H), 1.92 (sep., 1H), 2.20 (heptett, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.13 (q, 2H), 5.09 (br. s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.65 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 455 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
HPLC(Methode 1): R_t = 5.84 min.

Beispiel A-XL

11-Hydroxy-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-5-on



1.43 g (3.84 mmol) Penicillide werden in 38 ml Dichlormethan gelöst und mit 783 mg (7.68 mmol) basischem Aluminiumoxid und 1.65 g (7.68 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1). Es werden 390 mg (27% d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.56$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

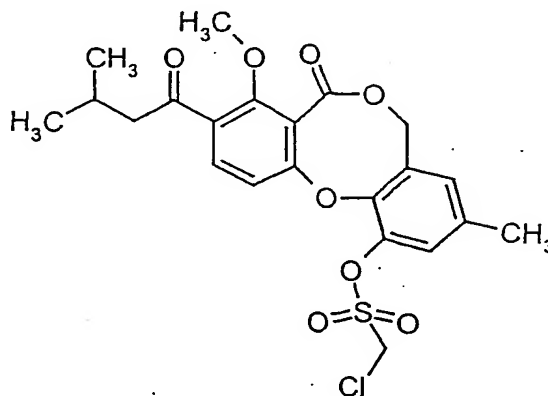
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, 6H), 2.21 (sep., 1H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.12 (br. s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 371$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.69$ min.

Beispiel A-XLI

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl-chlormethansulfonat



800 mg (2.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XL werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 602 µl (4.32 mmol) Triethylamin und eine Lösung von 386 mg (2.59 mmol) Chlormethansulfonylchlorid in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1 M Salzsäure und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 749 mg (72% d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.43$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

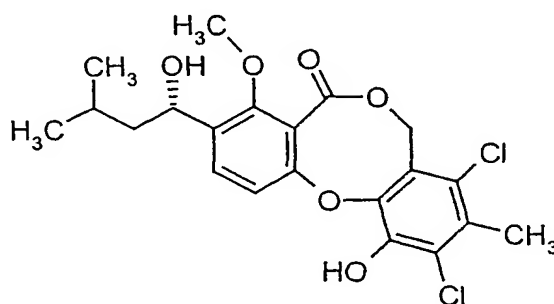
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, 6H), 2.22 (sep., 1H), 2.34 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 5.16 (br. s, 2H), 6.88 (br. s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (br. s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.71 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 483$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

HPLC (Methode 2): $R_t = 5.01$ min.

Beispiel A-XLII

8,10-Dichlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



1.5 g (4.03 mmol) Penicillide werden in 30 ml Ethanol/Wasser (1:1) vorgelegt, mit 1.18 g (8.86 mmol) N-Chlorsuccinimid und 1.83 g (7.81 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat versetzt, und übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im

Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 5:1). Es werden 1.23 g (69% d.Th.) Produkt erhalten.

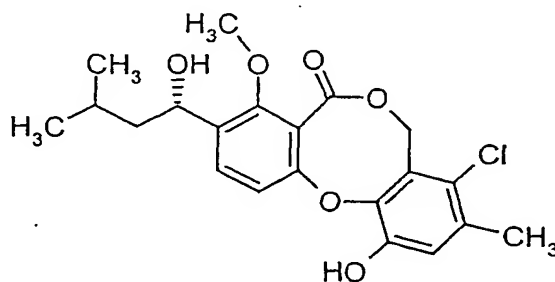
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.44-1.86 (m, 3H), 2.00 (br. s, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.41 (q, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 464 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.07 min.

10 Beispiel A-XLIII

8-Chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



15 2.25 g (6.04 mmol) Penicillide werden in 45 ml Ethanol/Wasser (1:1) vorgelegt, mit 847 mg (6.34 mmol) N-Chlorsuccinimid und 1.58 g (5.86 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat versetzt und übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 3:1). Es werden 2.21 g (75% d.Th.) Produkt erhalten.

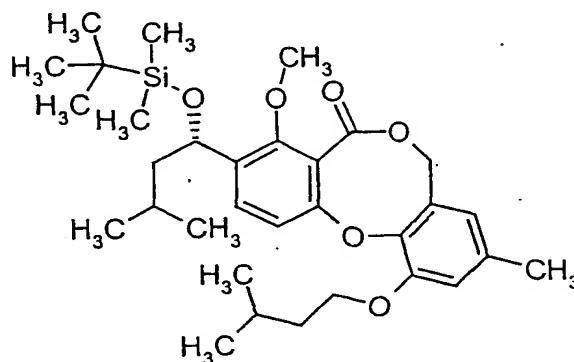
25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.86 (m, 3H), 2.04 (br. s, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.35-5.48 (m, 2H), 6.05 (br. s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 429$ ($M+Na$)⁺

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.86$ min.

Beispiel A-XLIV

- 5 3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



- 1.50 g (3.40 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXVIII und 0.51 g (7.46 mmol)
 10 Imidazol werden in 7.5 ml DMF gelöst, auf 0°C abgekühlt und 0.92 g (6.1 mmol) tert.-Butyldimethylchlorsilan zugegeben. Man lässt die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Dann wird Wasser zugegeben, mit 5 Portionen Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit 2 Portionen Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum
 15 eingengt. Man erhält 1.72 g (91% d.Th.) des Produktes.

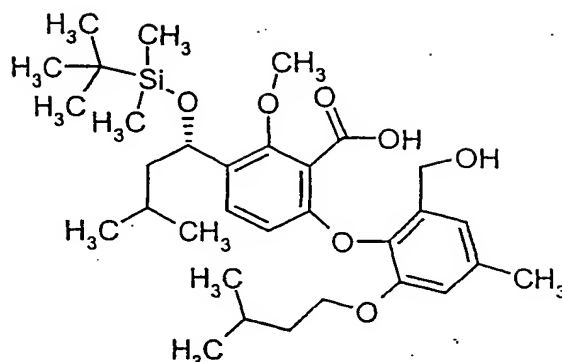
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.21$ (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.88 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.99 (d, 6H), 1.30 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.05 (dd, 1H), 6.39 (br. s, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

- 20 MS (DCI): $m/z = 574$ ($M+NH_4$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 9.2$ min.

Beispiel A-XLV

- 25 3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-6-[2-(hydroxymethyl)-6-(isopentyloxy)-4-methylphenoxy]-2-methoxybenzoesäure



1.71 g (3.07 mmol) des Beispiels A-XLIV werden in 25 ml Dichlormethan gelöst; anschließend gibt man 0.79 g (6.14 mmol) Kaliumtrimethylsilanolat dazu. Das Reaktionsgemisch wird 5-6 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand wird erst mit 1 M Salzsäure angesäuert und dann sofort mit 2 Portionen Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand ist zur weiteren Umsetzung hinreichend rein. Man erhält 1.72 g (98% d.Th.) des Produkts.

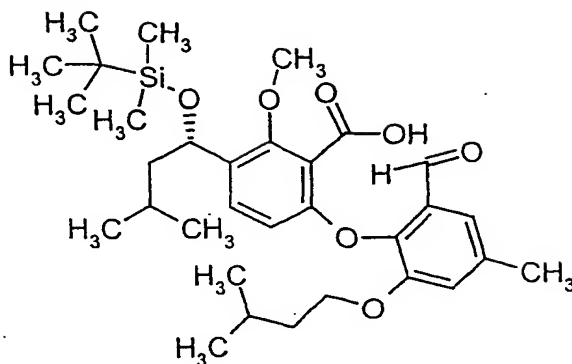
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.21 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.79 (m, 9H), 0.85 (m, 6H), 0.88 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.90 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 5.02 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.87 (br. s, 1H), 7.38 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 597 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 7.0 min.

Beispiel A-XLVI

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-6-[2-formyl-6-(isopentyl-oxy)-4-methylphenoxy]-2-methoxybenzoesäure



1.72 g (3.00 mmol) des Beispiels A-XLV werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und mit 2.55 g (6.00 mmol) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur etwa 1 Stunde gerührt. Man tropft anschließend unter kräftigem
 5 Rühren 1 M Natronlauge hinzu bis zur Entfärbung und stellt dann mit 1 M Salzsäure pH 3-4 ein. Unverzüglich danach wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt (2.30 g, 60% Reinheit, 80% d.Th.) wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

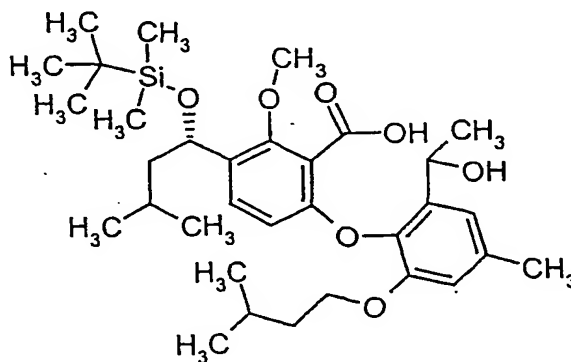
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = -0.21 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.70-1.00 (m, 21H),
 10 1.20-1.90 (m, 6H), 2.40 (m, 3H), 3.90 (m, 5H), 5.02 (m, 1H), 6.30 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 10.20 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 595 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 7.4 min.

15 Beispiel A-XLVII

3-((1S)-1-[[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-methylbutyl)-6-[2-[(1R,S)-1-hydroxyethyl]-6-(isopentyloxy)-4-methylphenoxy]-2-methoxybenzoesäure



2.2 g (Reinheit: 60 %, 2.30 mmol) des Beispiels A-XLVI werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung auf -78°C abgekühlt. 1.5 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung in THF (4.6 mmol) werden langsam zugetropft. Danach wird noch etwa 15 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Zum Stoppen der Reaktion wird konzentrierte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und mit 1 M Salzsäure auf etwa pH 3-4 angesäuert. Dann wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand (2.2 g, 62% Reinheit, 100% d.Th.) wird als Rohprodukt weiter umgesetzt.

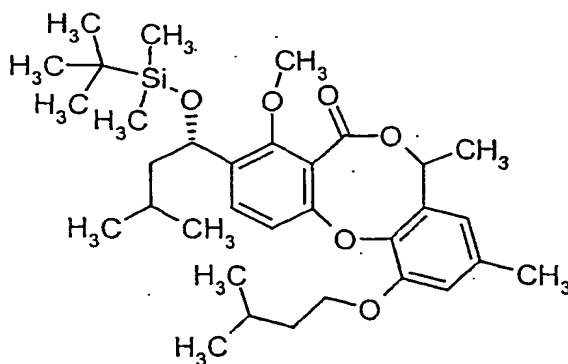
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = -0.21 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.70-1.00 (m, 21H), 1.20-1.90 (m, 9H), 2.36 (s, 3H), 3.90 (m, 6H), 4.62 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.73 (br. s, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 7.38 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 606 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 7.1 min.

Beispiel A-XLVIII

7(R,S)-3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-7,9-dimethyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 2.2 g (Reinheit: 60%, 2.3 mmol) des Beispiels A-XLVII in 10 ml Acetonitril gelöst und mit 3.90 ml (28.01 mmol) Triethylamin versetzt. Diese Lösung wird innerhalb von 10 h zu einer bei 80°C am Rückfluss gehaltenen Mischung aus 3.59 g (14.05 mmol) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid in 15 ml

Acetonitril zugetropft. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen, die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 9:1). Es werden 0.79 g (37% d.Th.) Produkt als Gemisch der Epimere erhalten.

$R_f = 0.73$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1)

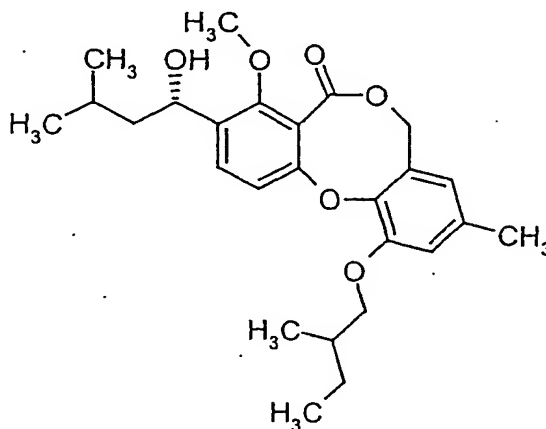
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.21-0.02$ (m, 6H), 0.81-1.00 (m, 21H), 1.20-1.98 (m, 9H), 2.30 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.58 (br. s, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.57 (m, 1H) ppm.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 5.40$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 593$ ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ausführungsbeispiele:Beispiel A-1

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-(2-methylbutoxy)-
5 5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



100 mg (0.27 mmol) Penicillide werden in 0.5 ml 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-
pyrimidinon gelöst und bei 0°C mit 11.3 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Es
10 wird 15 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird eine Lösung
von 60.8 mg 1-Brom-2-methylbutan und 10.1 mg (0.07 mmol) Natriumiodid in 0.5
ml 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon zugegeben und 2 Stunden auf 80°C
erhitzt. Die Reaktionslösung wird nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und mit
Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser und einmal
15 mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet
und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch
gereinigt (Gradient Cyclohexan/Ethylacetat). Es werden 66 mg (56% d.Th.) Produkt
erhalten.

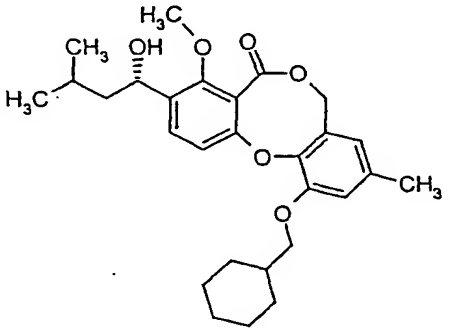
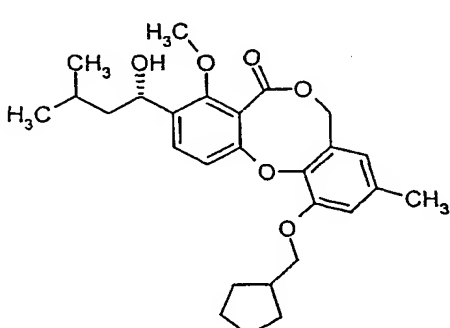
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.00 (m, 9H), 1.09 (d, 3H), 1.32-2.00 (m, 7H),
20 2.26 (s, 3H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.14 (m, 3H), 6.52 (br. s, 1H),
6.79 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.52 (d, 1H) ppm.

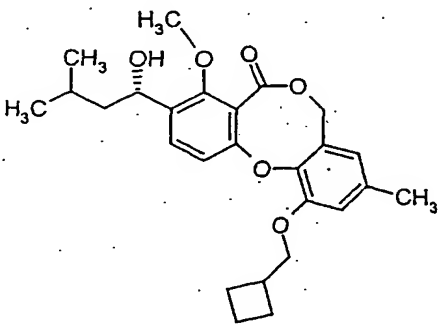
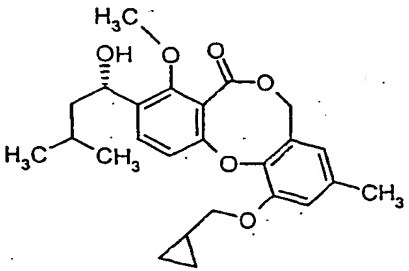
MS (ESIpos): m/z = 465 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 2): R_t = 5.48 min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

5

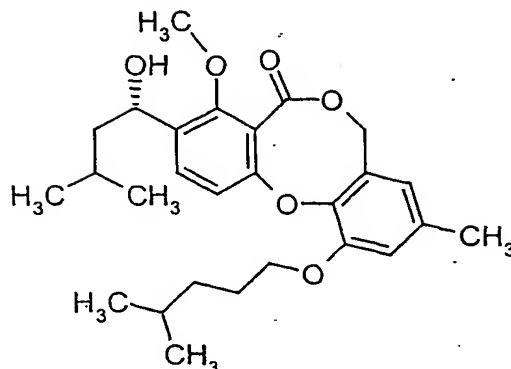
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
2		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (m, 6H), 1.10-1.99 (m, 15H), 2.26 (s, 3H), 3.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.14 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 491 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.94 min.
3		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.35-2.05 (m, 12H), 2.26 (s, 3H), 2.38-2.54 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.14 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 477 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.67 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
4		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-2.12 (m, 8H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 5.04-5.14 (m, 3H), 6.41 (br. s, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 463 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.54 min.
5		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.39 (dd, 2H), 0.67 (dd, 2H), 0.97 (q, 6H), 1.42-1.88 (m, 4H), 1.96 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.93 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.14 (m, 3H), 6.42 (br. s, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 444 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.13 min.

Beispiel A-6

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-[(4-methylpentyl)oxy]-
5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxin-5-on

- 116 -



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 11.3 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten werden zur Reaktionslösung 66.5 mg (0.40 mmol) 1-Brom-4-methylpentan und 0.1 mg (0.21 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid gegeben und über Nacht auf 60°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 1.5 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan verdünnt. Es wird über eine Extrelut NT 3-Kartusche filtriert und dreimal mit je 5 ml Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 62.5 mg (51% d.Th.) Produkt erhalten.

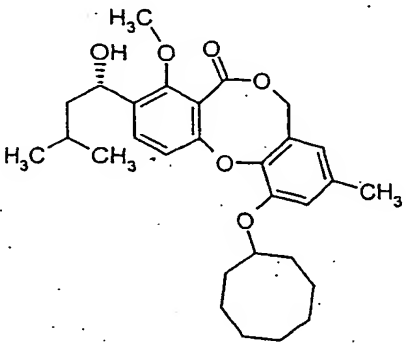
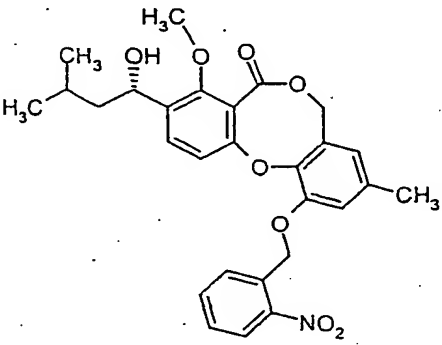
R_f -Wert = 0.43 (Ethylacetat/Cyclohexan 1:2)

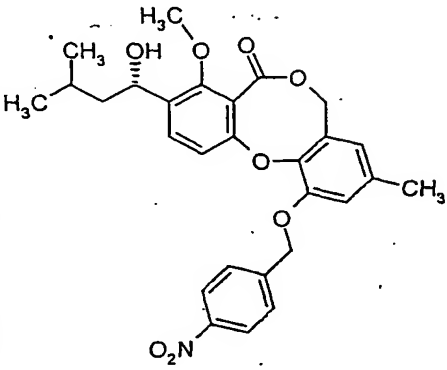
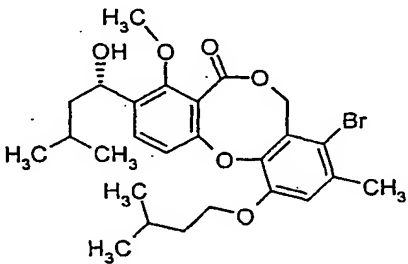
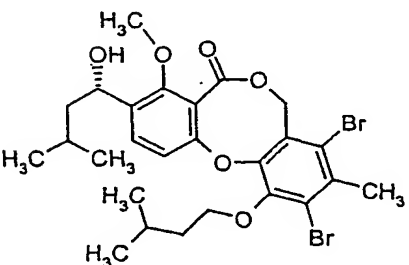
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.92-0.99 (m, 12H), 1.37-1.93 (m, 8H), 1.96 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.53 (d, 1H) ppm.

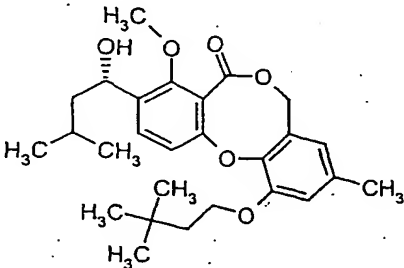
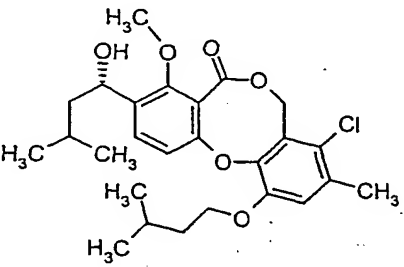
MS (DCI): m/z = 474 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 5.32 min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
7		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.43-2.03 (m, 18H), 2.26 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.42-4.52 (m, 1H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 5): R_t = 5.55 min. MS (ESIpos): m/z = 483 (M+H) ⁺
8		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.45-1.92 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.47-7.62 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 530 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.00 min.

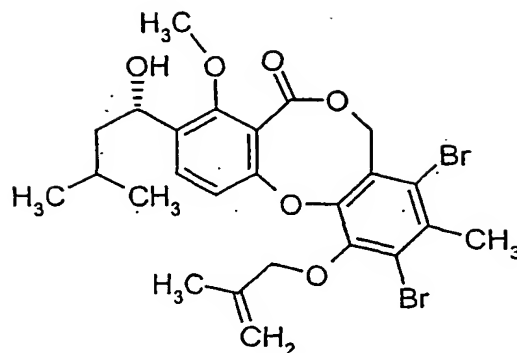
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
9		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.78 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.28 (d, 2H) ppm. LC-MS (Methode 5): R_t = 4.76 min. MS (ESIpos): m/z = 530 (M+Na) ⁺
10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96-1.00 (m, 12H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 5.08 (quintett, 1H), 5.39-5.50 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 5): R_t = 5.54 min. MS (ESIpos): m/z = 566 (M+HCOOH) ⁺
11		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.94-1.01 (m, 12H), 1.47-1.95 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 5.09 (quintett, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 623 (M+Na) ⁺

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
12		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.03 (s, 9H), 1.44-1.85 (m, 3H), 1.83 (t, 2H), 1.93 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 474 (M+NH ₄) ⁺
13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.89 (m, 6H), 0.98 (m, 6H), 1.49 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.71-1.99 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.89 (br. s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 494 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.9 min.

Beispiel A-14

8,10-Dibrom-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-[(2-methyl-2-propenyl)oxy]-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 120 -



Unter Argon werden in einem geschlossenen Gefäß 1 g (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-I in 14 ml Dimethylformamid gelöst, mit 0.8 g (2.4 mmol) Cäsiumcarbonat und 0.3 g (2.4 mmol) 3-Brom-2-methylpropen versetzt und 4 Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung in eiskalte 0.15 N Salzsäure eingerührt. Das dabei ausgefallene Produkt wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Der Feststoff wird über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 6:1). Es werden 915 mg (78% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.85 (m, 3H), 1.92 (s, 4H), 2.60 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.08 (quintett, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.37-5.48 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

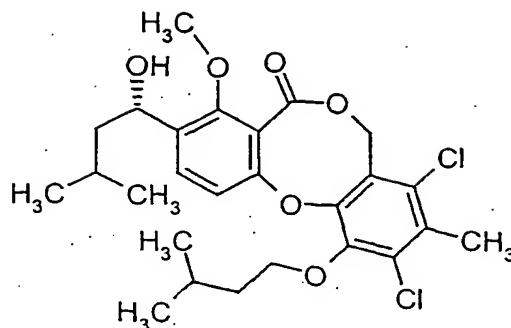
MS (ESIpos): m/z = 606 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1.): R_t = 5.82 min.

Beispiel A-15

8,10-Dichlor-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 121 -

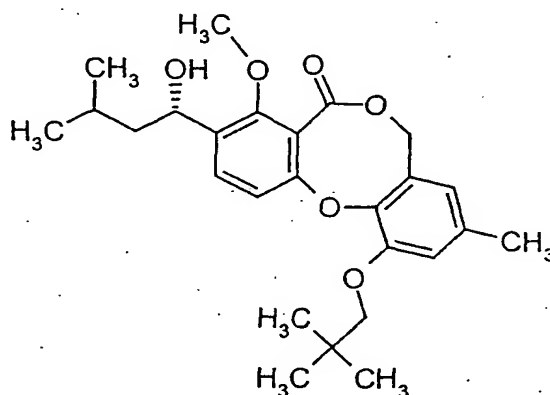


Die Darstellung erfolgt analog wie im Beispiel A-14 beschrieben mit 50 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XLII. Es werden 31 mg (54% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.95-1.00 (m, 12H), 1.25-1.93 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 5.07-5.14 (m, 1H), 5.40-5.42 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

Beispiel A-16

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-(neopentyloxy)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 0.5 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit 11.3 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten wird die Reaktionslösung mit 0.5 ml 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon verdünnt, mit 159 mg (0.81 mmol) Neopentyljodid und 68 mg (0.30

mmol) Silber(I)oxid versetzt, und über Nacht auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:3). Es werden 13.5 mg (11% d.Th.) Produkt erhalten.

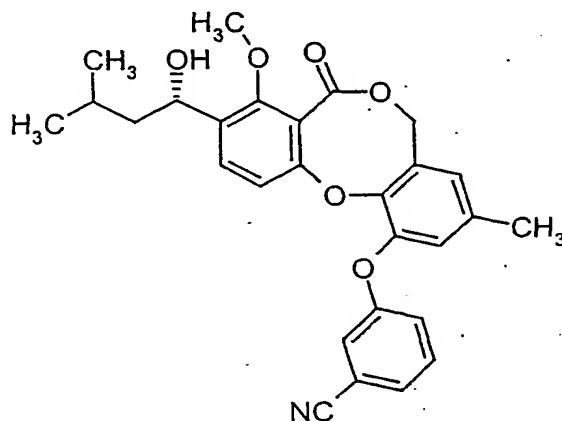
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.10 (s, 9H), 1.45-1.83 (m, 3H), 1.99 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 460 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.55 min.

Beispiel A-17

3-({9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl}oxy)benzonitril



70 mg (0.19 mmol) Penicillide werden zusammen mit 55.2 mg (3-Cyanophenylboronsäure, 51.2 mg (0.28 mmol) Kupfer(II)acetat und Molekularsieb (4A) in 10 ml Dichlormethan suspendiert. Bei Raumtemperatur werden gleichzeitig zum Reaktionsgemisch 130 µl (0.94 mmol) Triethylamin und 80 µl (0.94 mmol) Pyridin gegeben und über Nacht gerührt. Der R_F-Wert des Produktes entspricht dem des Eduktes. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit Kieselgel versetzt und im Vakuum

zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird über eine 20 g Kieselgelkartusche gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 90:10 → 50:50). Es werden 53 mg (60% d.Th.) Produkt erhalten.

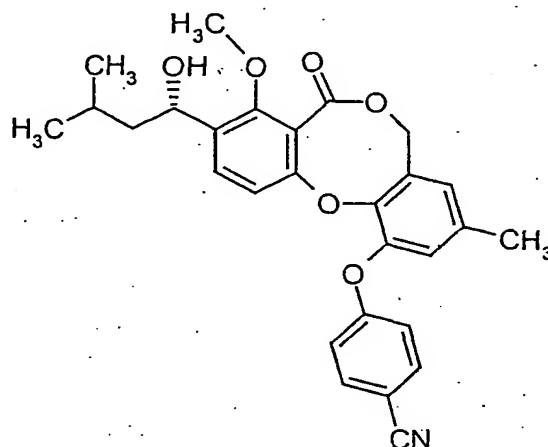
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.25$ min.

5 MS (ESIpos): $m/z = 474$ ($M+H$)⁺

Beispiel A-18

4-({9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl}oxy)benzonitril

10



Die Darstellung erfolgt analog wie im Beispiel A-17 beschrieben mit 70 mg (0.19 mmol) Penicillide. Es werden 71 mg (79% d.Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.27$ min.

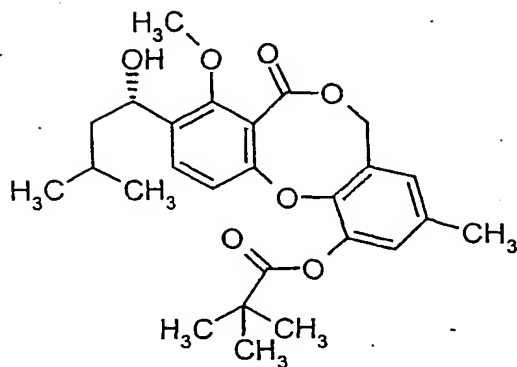
15 MS (ESIpos): $m/z = 474$ ($M+H$)⁺

Beispiel A-19

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-1-yl pivalat

20

- 124 -



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 11.3 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten werden zu der Reaktionslösung 30 µl (0.28 mmol) 2,2-Dimethylpropansäurechlorid getropft und bei Raumtemperatur eine Stunde nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:4 → 1:1). Es werden 106 mg (87% d.Th.) Produkt erhalten.

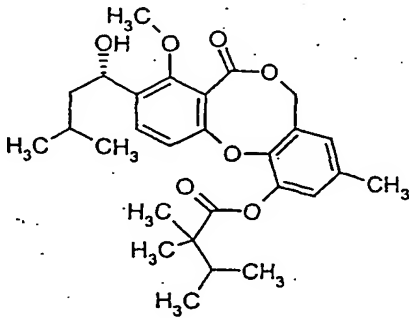
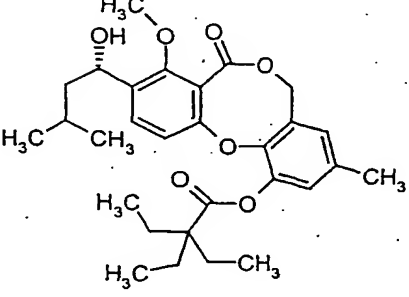
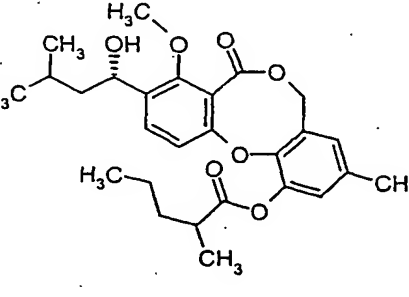
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.45-1.53 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 2H), 1.92 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

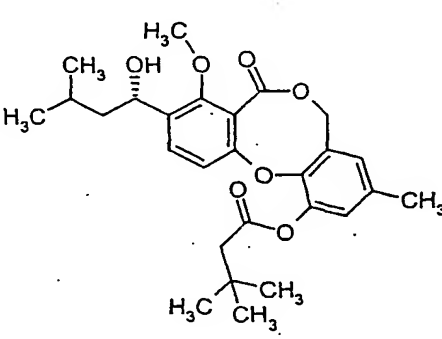
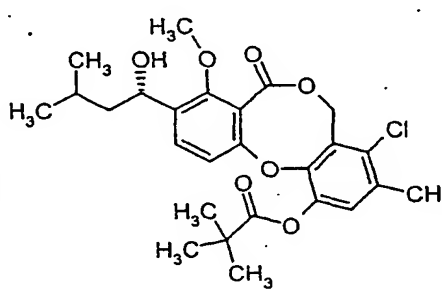
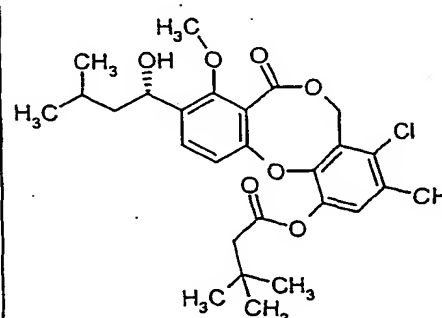
MS (ESIpos): m/z = 479 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.26 min.

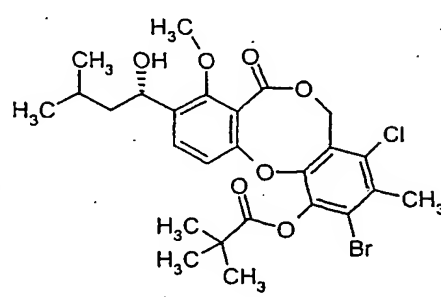
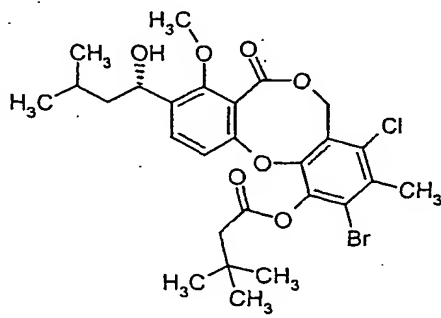
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

20

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
20		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.92-1.13 (m, 12H), 1.28 (s, 6H), 1.24-1.88 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 5): R_t = 5.18 min. MS (DAD): m/z = 484 (M) ⁺
21		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.83-1.06 (m, 15H), 1.40-1.90 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.15 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 5): R_t = 5.34 min. MS (DAD): m/z = 498 (M) ⁺
22		¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.82-0.94 (m, 9H), 1.02-1.85 (m, 8H), 1.26 (d, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.89 (quintett, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.97 (br. s, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 493 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.33 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
23		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (m, 6H), 1.15 (s, 9H), 1.44-1.82 (m, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 471 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.07 min.
24		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.50 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 508 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.4 min.
25		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.13 (s, 9H), 1.42-1.80 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 527 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.5 min.

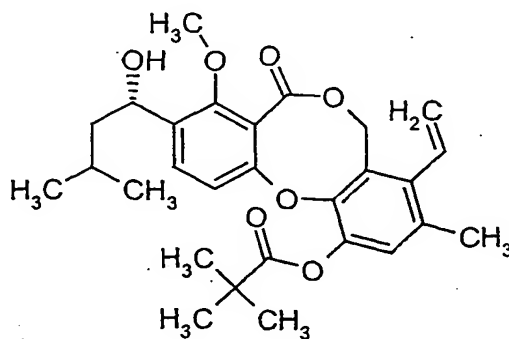
- 127 -

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
26		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.42-1.88 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 586 (M+NH ₄) ⁺
27		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.16 (s, 9H), 1.42 (m, 1H), 1.62-1.90 (m, 2H), 1.90 (d, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 600 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.1 min.

Beispiel A-28

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-4-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl pivalat

5

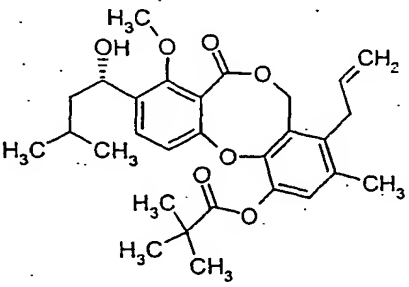
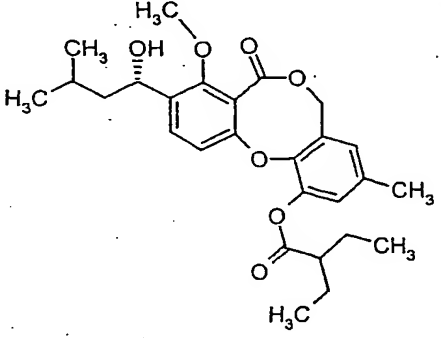
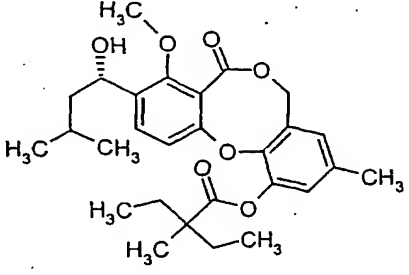


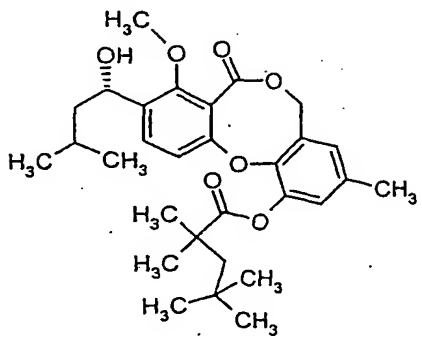
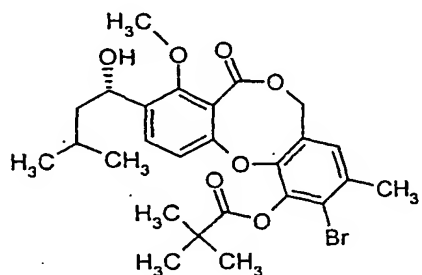
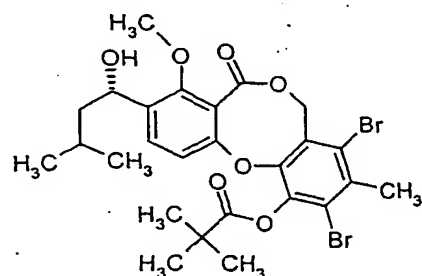
Unter Argon werden 12.3 mg (0.10 mmol) 2,2-Dimethylpropansäurechlorid vorgelegt und mit einer Lösung aus 27 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-VII in 150 µl Tetrahydrofuran versetzt. Anschließend gibt man eine Lösung von 20 µl (0.10 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 100 µl Tetrahydrofuran hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 0.8 ml Wasser, 3 Tropfen 1 N Salzsäure und 3 ml Ethylacetat versetzt und über eine 1.1 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Es wird mit 12 ml Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 24 mg (73% d.Th.) Produkt erhalten.

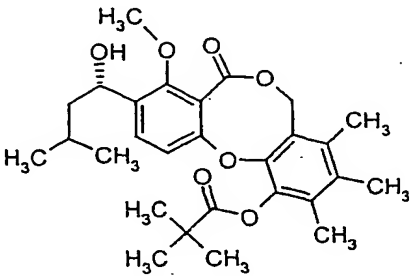
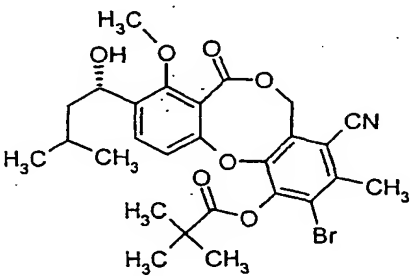
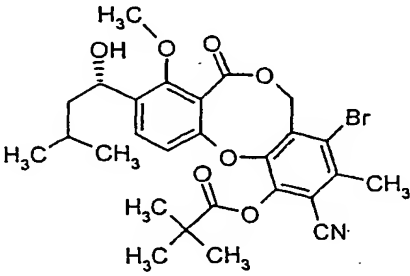
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.4 (s, 9H), 1.66-1.81 (m, 2H), 1.95 (d, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.95 (d, 1H), 5.08 (quintett, 1H), 5.22-5.33 (m, 2H), 5.58 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 505 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

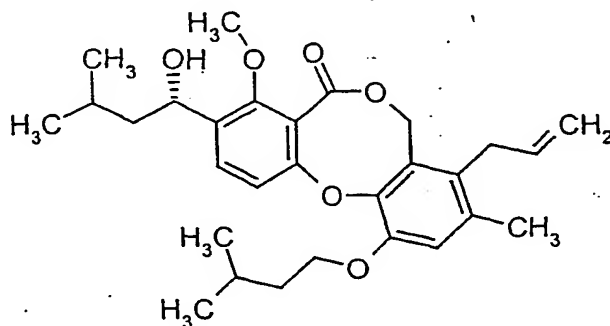
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
29		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.4 (s, 9H), 1.49-1.93 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.77 (dd, 1H), 5.01-5.05 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.79-5.88 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 518 (M+Na) ⁺
30		LC-MS (Methode 5): R _t = 5.13 min. MS (ESIpos): m/z = 471 (M+H) ⁺
31		LC-MS (Methode 5): R _t = 5.29 min. MS (ESIpos): m/z = 485 (M+H) ⁺

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
32		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.41 (s, 6H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.91 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.77 (dd, 1H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 535 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.88 min.
33		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.42-2.00 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.98-5.15 (m, 3H), 6.85 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 552 (M+NH ₄) ⁺
34		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.89 (m, 3H), 1.96 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.19 (m, 1H), 5.43 (br. s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H). MS (DCI): m/z = 630 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.96 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
35		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.46-1.87 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.25 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 485 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.47 min.
36		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.40-1.90 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 2.66 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.64 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 577/579 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.57 min.
37		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.59-1.98 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.45 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.64 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 577/579 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.53 min.

Beispiel A-38

8-Allyl-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

50 mg (95.89 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-IX werden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit 6 mg (4.79 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) versetzt. Durch das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten lang Argon geleitet. Anschließend werden 149 μl (479.44 μmol) Allyltributylzinn zugetropft. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und bei 90°C über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 2:1). Es werden 43 mg (94% d.Th.) Produkt erhalten.

15

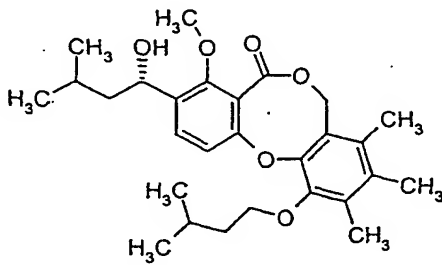
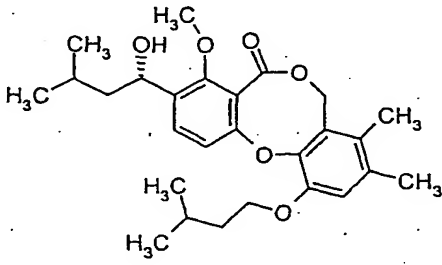
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.94-1.01 (m, 12H), 1.25-2.04 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 3.23-3.24 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 4.72 (dd, 1H), 5.01 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.75-5.88 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

20

MS (ESIpos): m/z = 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

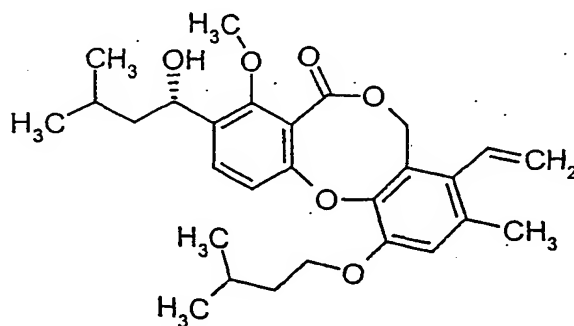
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

25

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
39		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.93-1.00 (m, 12H), 1.42-2.2 (m, 7H), 2.09 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 5.07 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.
40		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.94-1.01 (m, 12H), 1.26 (t, 2H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.04-4.14 (m, 2H), 5.08 (quintett, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 479 (M+Na) ⁺

Beispiel A-41

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-8-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



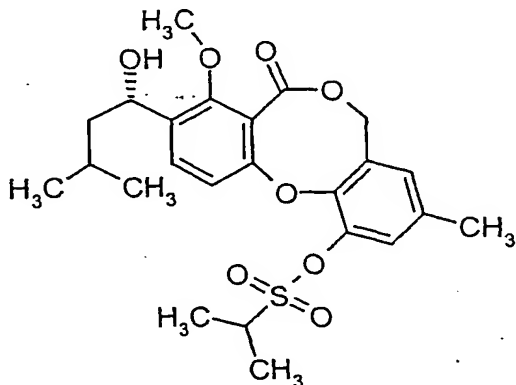
50 mg (95.89 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-IX werden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit 15.5 mg (22.05 μmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 15 μl Triethylamin versetzt. Durch das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten lang Argon geleitet. Anschließend werden 140 μl (479.44 μmol) Tributylvinylzinn zugetropft. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und bei 80°C über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine präparative Dickschicht-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Es werden 20 mg (44% d.Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.78$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 469$ ($M+H$)⁺

15 Beispiel A-42

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 2-propansulfonat



20 Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 11.3 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten werden zu der Reaktionslösung 40.2 mg (0.28 mmol) 2-Propansulfonsäurechlorid und 110 μl (0.81 mmol) Triethylamin gegeben, und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 25 ml Dichlormethan

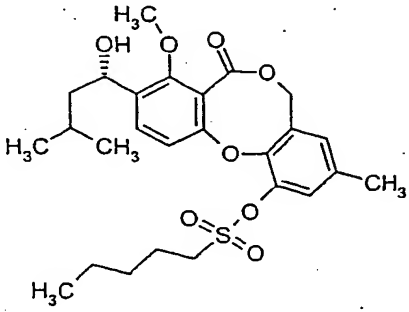
verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 70 mg (54% d.Th.) Produkt erhalten.

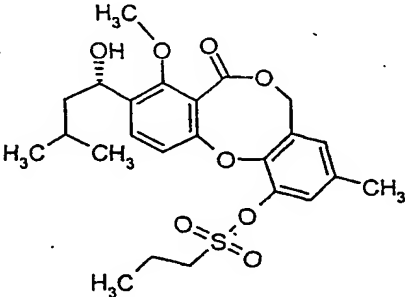
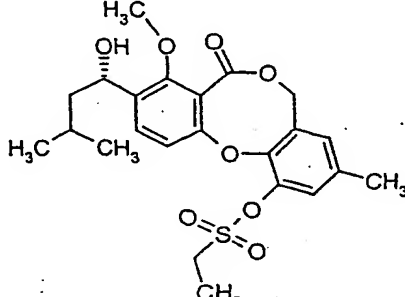
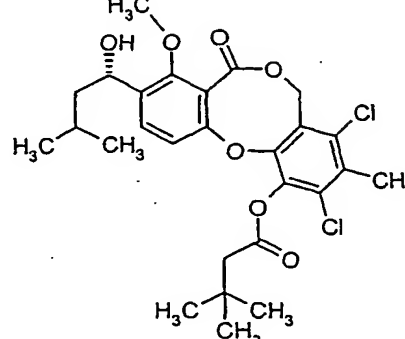
5. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.45-1.80 (m, 3H), 1.59 (d, 6H), 1.92 (br. s, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.62 (quintett, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.16 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.

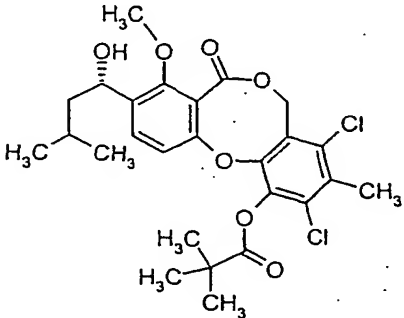
MS (ESIpos): m/z = 501 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

HPLC (Methode 1): R_t = 4.78 min.

- 10 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
43		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (t, 3H), 0.98 (dd, 6H), 1.31 (q, 2H), 1.42 (quintett, 2H), 1.44-1.84 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.00 (quintett, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 507 ($\text{M}+\text{H}^+$) HPLC (Methode 1): R_t = 4.89 min.

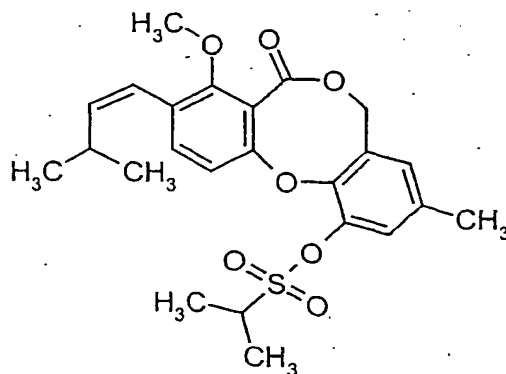
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
44		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.09 (t, 3H), 1.45-1.84 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.05 (sextett, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.15 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 501 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 4.81 min.
45		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.45-1.84 (m, 3H), 1.55 (t, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.41 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.14 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 487 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 4.71 min.
46		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.16 (s, 9H), 1.41-1.90 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.16 (m, 1H), 5.33-5.51 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 561 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.03 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
47		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.41-1.90 (m, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.04- 5.16 (m, 1H), 5.32-5.54 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 547 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.87 min.

Beispiel A-48

8-Methoxy-3-methyl-9-[(1Z)-3-methyl-1-butenyl]-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl 2-propansulfonat

5



Die Verbindung entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung des Beispiels A-42.

ý

ýî

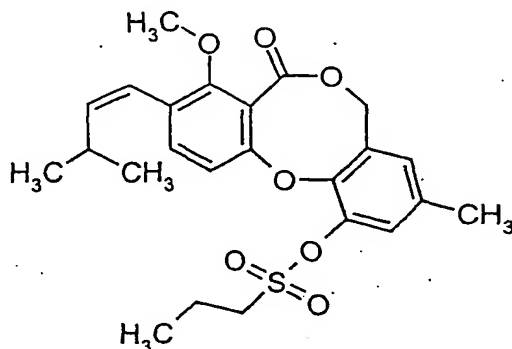
10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, 6H), 1.59 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.49 (quintett, 1H), 3.61 (quintett, 1H), 3.91 (s, 3H), 5.05-5.11 (m, 2H), 6.21 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 483 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.31 min.

Beispiel A-49

8-Methoxy-3-methyl-9-[(1Z)-3-methyl-1-butenyl]-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl 1-propansulfonat



Die Verbindung entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung des Beispiels A-44. Es werden aus 100 mg (0.27 mmol) Penicillide 59 mg (48% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.06-1.11 (m, 9H), 2.05 (sextett, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (sextett, 1H), 3.35 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 5.05-5.14 (m, 2H), 6.21 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

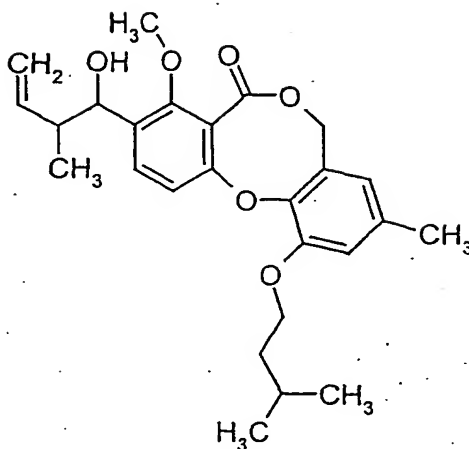
MS (ESIpos): m/z = 483 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 5.34 min.

Beispiel A-50

3-(1-Hydroxy-2-methyl-3-butenyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

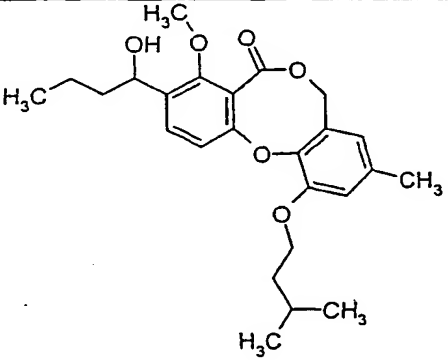
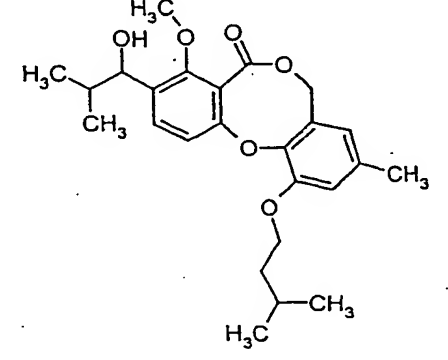
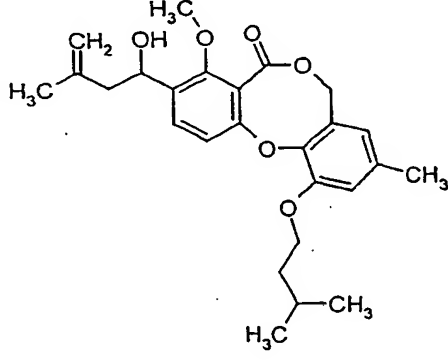
- 139 -



- 50 mg (130 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XIII werden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, und bei -78°C werden 520 μ l einer 0.5 M Lösung von 1-Methylpropen(2)-yl-magnesiumchlorid in Tetrahydrofuran zugetropft. Über Nacht wird bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und über eine 1.8 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Es wird mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 39 mg (68% d.Th.) Produkt erhalten.
- 10 LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.04$ min.
MS (ESIpos): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

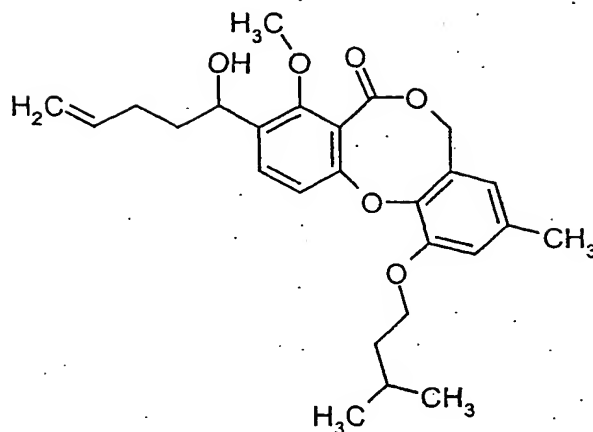
15

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
51		LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.05$ min. MS (ESIpos): $m/z = 429$ (M+H) ⁺
52		LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.12$ min. MS (ESIpos): $m/z = 429$ (M+H) ⁺
53		$R_f = 0.22$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) MS (ESIpos): $m/z = 463$ (M+Na) ⁺

Beispiel A-54

3-(1-Hydroxy-4-pentenyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 141 -



Zur Herstellung des Grignard-Reagenzes werden 243 mg (10 mmol) Magnesiumspäne vorgelegt, im Vakuum ausgeheizt und nach dem Abkühlen unter Argon mit 2 ml trockenem Diethylether überschichtet. Dann werden einige Tropfen Brommethylcyclopropan hinzugegeben und das Gemisch bis zum Anspringen der Reaktion erwärmt. Die restliche Menge Brommethylcyclopropan [insgesamt 970 μ l (10 mmol)], gelöst in 3 ml Diethylether, wird zugetropft und das Gemisch anschließend noch 30 Minuten im Ölbad unter Rückfluss erhitzt, bis sich die größte Menge des Magnesiums aufgelöst hat. Nach dem Abkühlen werden von der Grignard-Lösung 160 μ l (ca. 2 eq.) zu einer -78°C kalten Lösung von 60 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XIII in 1.6 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 3 Stunden bei -78°C wird die Reaktionslösung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 44 mg (62% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

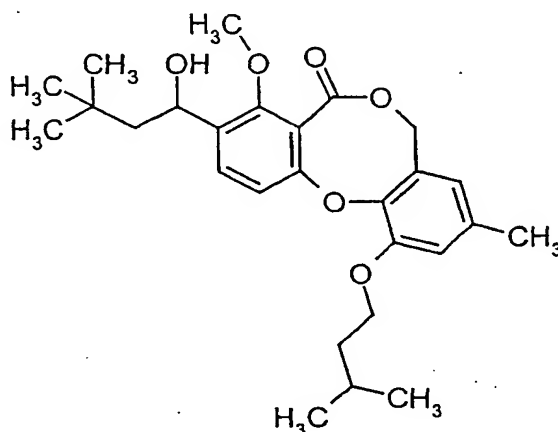
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, 6H), 1.35-2.23 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.98-5.09 (m, 5H), 5.78-5.91 (m, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 423 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

HPLC (Methode 2): R_t = 5.55 min.

Beispiel A-55

3-(1-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 22 mg 1-Brom-2,2-dimethylpropan (0.14 mmol) in 0.5 ml trockenem Tetrahydrofuran werden unter Argon innerhalb von 5 Minuten 170 µl einer 1.7 M Lösung von tert.-Butyllithium in n-Pentan getropft. Es wird 30 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend gibt man diese Lösung zu einer -78°C kalten Lösung von 50 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XIII in 0.5 ml Tetrahydrofuran. Es wird 18 Stunden unter Erwärmung auf Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 0.5 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und durch eine 1.8 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die erhaltene Lösung wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 10 mg (16% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

10

15

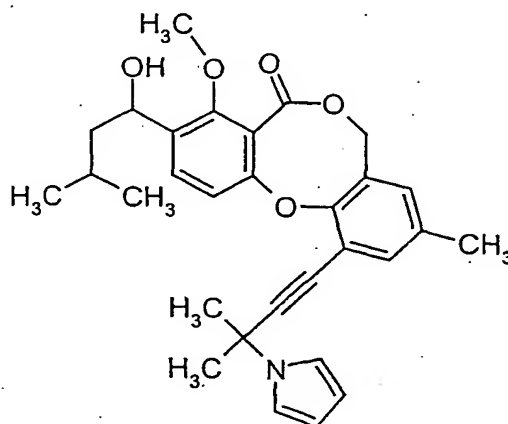
20

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.97-1.04 (m, 15H), 1.58-2.00 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.15 (dd, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 479 (M+Na)⁺

Beispiel A-56

3-(1-Hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-9-methyl-11-[3-methyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)-1-butynyl]-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



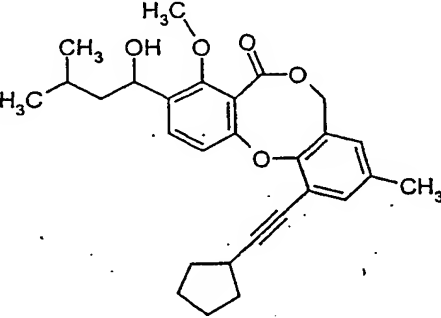
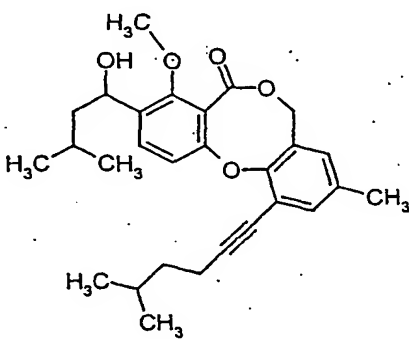
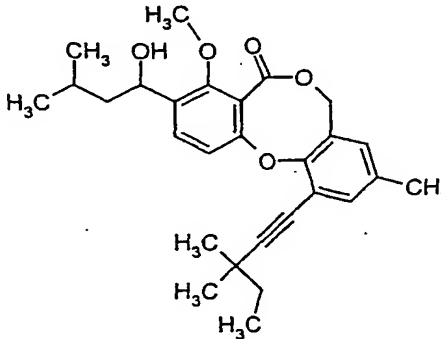
88.5 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XVIII werden in der Wärme in 2 ml Methanol gelöst. Unter Eiskühlung werden 10.3 mg (0.27 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 70 Minuten nachgerührt. Innerhalb dieser Zeit wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan und 0.4 ml Wasser aufgenommen und über eine 500 mg Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Es wird mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über eine 3 g Kieselgelkartusche gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 40:60). Es werden 66 mg (74% d.Th.) Produkt erhalten.

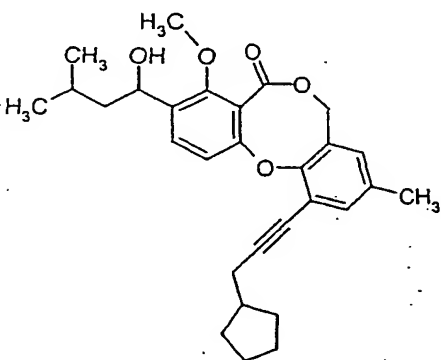
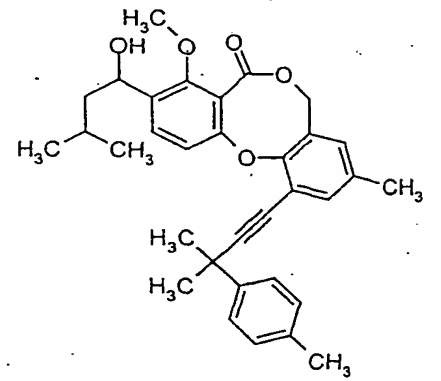
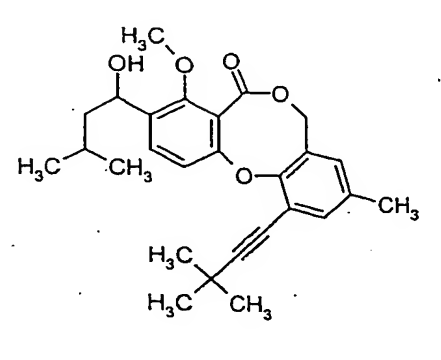
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.40-1.96 (m, 4H), 1.90 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (br. s, 3H), 6.18 (t, 2H), 6.83 (br. s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (t, 2H), 7.28 (br. s, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.

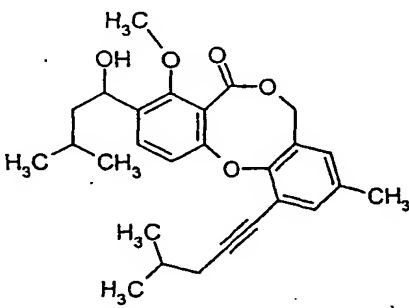
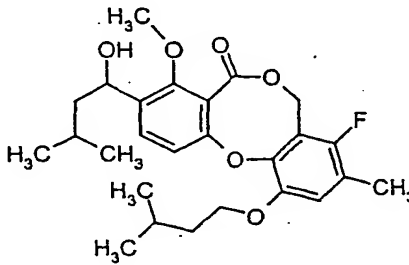
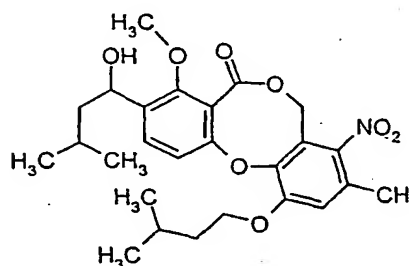
MS (ESIpos): m/z = 510 (M+Na)⁺

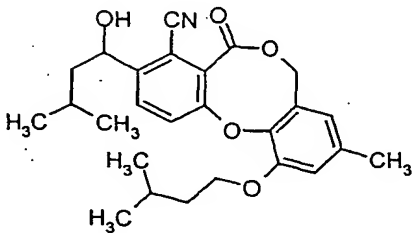
HPLC (Methode 8): R_t = 5.25 min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
57		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.42-2.06 (m, 12H), 2.24 (s, 3H), 2.90 (quintett, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.07 (br. s, 3H), 6.74 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.
58		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.92-0.99 (m, 12H), 1.42-1.85 (m, 6H), 1.95 (br. s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.06 (br. s, 3H), 6.74 (br. s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 473 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.75 min.
59		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.48-1.88 (m, 5H), 1.93 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.06 (br. s, 3H), 6.73 (br. s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 473 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.73 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
60		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.32-1.95 (m, 12H), 2.17 (quintett, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.06 (br. s, 3H), 6.74 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 485 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.84 min.
61		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-1.85 (m, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.93 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (br. s, 3H), 6.77 (br. s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.29 (br. s, 1H), 7.53 (dd, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 435 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.90 min.
62		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.40-1.90 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.16 (m, 3H), 6.74 (br. s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 459 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.59 min.

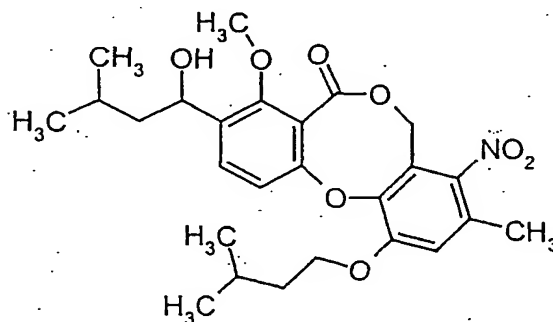
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
63		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.06 (d, 6H), 1.45-1.91 (m, 4H), 1.96 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.15 (m, 3H), 6.75 (br. s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 454 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.60 min.
64		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.89-1.00 (m, 12H), 1.51 (m, 1H), 1.56-1.92 (m, 6H), 2.13 (br. s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 5.11 (dd, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.50 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 483 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.23 min.
65		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96-1.02 (m, 12H), 1.46-1.96 (m, 6H), 1.93 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.10 (br. s, 3H), 6.82 (br. s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 510 (M+Na) ⁺

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
66		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99-1.07 (m, 12H), 1.59-1.70 (m, 3H), 1.78 (q, 2H), 1.92 (sep., 1H), 2.04 (sep., 1H), 2.28 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.49 (dd, 1H), 6.44 (br. s, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 7.51 (s, 2H) ppm. MS (DCI): m/z = 456 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.54 min.

Beispiel A-67

3-(1-Hydroxy-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-8-nitro-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

5



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-56 aus 170 mg (350 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XXX. Anschließende chromatographische Enantiomeren-trennung an chiraler Phase [Säule: stationäre Kieselgel-Phase mit dem kovalent gebundenen Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-tert.-butylester), 20 mm x 250 mm; Eluent: Isohexan/Ethylacetat 80:20; Fluss: 25 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 254 nm] liefert 40 mg (24% d.Th.) eines reinen Enantiomeren, dessen Konfiguration nicht bestimmt wurde.

10

HPLC (Methode 1): R_t = 5.57 min.

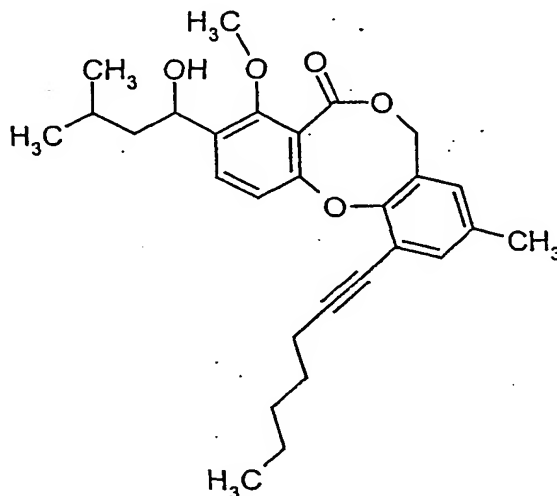
- 148 -

MS (ESIpos): $m/z = 510 (M+Na)^+$

$R_t = 11.69$ min. [Säule: Chiracel OD 10 μ M; Eluent: Hexan/Isopropanol 91:9; Fluss: 1 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 254 nm].

5 Beispiel A-68

11-(1-Heptynyl)-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



10 Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-56 aus 60 mg (134 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XXIV.

Racemat:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, 3H), 0.98 (dd, 6H), 1.25-1.85 (m, 9H), 1.95 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.07 (br. s, 3H), 6.76 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 473 (M+Na)^+$.

Anschließende chromatographische Enantiomerentrennung an chiraler Phase [Säule: Chiracel OC 10 μ M, 20 mm x 250 mm; Eluent: Isohexan/Isopropanol 90:10; Fluss: 20 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 254 nm] liefert 15 mg (25% d.Th.) eines reinen Enantiomeren, dessen Konfiguration nicht bestimmt wurde.

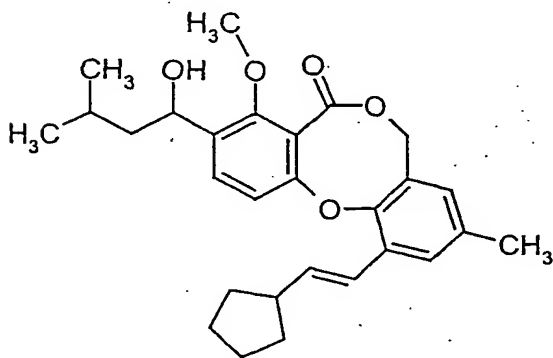
20 $R_t = 7.85$ min. [Säule: Chiracel OD 10 μ M; Eluent: Hexan/Isopropanol 91:9; Fluss: 1 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 254 nm].

Beispiel A-69 und Beispiel A-70

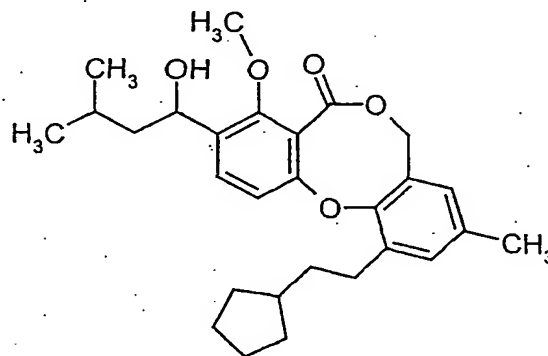
11-(2-Cyclopentyl-ethen-1-yl)-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-69)

und

11-(2-Cyclopentyl-ethan-1-yl)-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-70)



(Beispiel A-69)



(Beispiel A-70)

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-56 aus 87 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXVII. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 12 mg (14% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-69 sowie 25 mg (29% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-70 erhalten.

Beispiel A-69:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.40-1.95 (m, 12H), 2.26 (s, 3H), 2.68 (sextett, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.13 (m, 3H), 6.32 (dd, 1H), 6.68 (br. s, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H), 7.32 (br. s, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 468 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

Beispiel A-70:

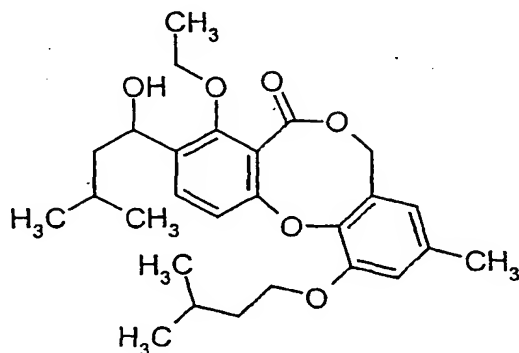
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.10-1.92 (m, 15H), 2.25 (s, 3H), 2.79-2.85 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.10 (m, 3H), 6.67 (br. s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.

- 150 -

MS (ESIpos): $m/z = 475 (M+Na)^+$

Beispiel A-71

4-Ethoxy-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-56 aus 100 mg (220 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXIX. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC gereinigt.

Racemat:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95\text{--}1.01$ (m, 12H), 1.42 (t, 3H), 1.47-1.97 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 4.06-4.21 (m, 4H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 479 (M+Na)^+$

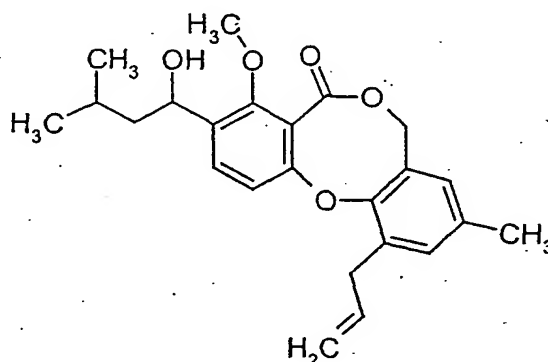
HPLC (Methode 1): $R_t = 5.52$ min.

Anschließende chromatographische Enantiomerentrennung an chiraler Phase [Säule: stationäre Kieselgelphase mit dem kovalent gebundenen Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-tert.-butylester), 20 mm x 250 mm; Eluent: Isohexan/Ethylacetat 85:15; Fluss: 10 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 280 nm] liefert 22 mg (22% d.Th.) eines reinen Enantiomeren, dessen Konfiguration nicht bestimmt wurde.

$R_t = 4.48$ min. [Säule: stationäre Kieselgelphase mit dem kovalent gebundenen Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-tert.-butylester); Eluent: Hexan/Isopropanol 80:20; Fluss: 1 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 254 nm].

Beispiel A-72

11-Allyl-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

100 mg (187.8 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-XVI werden in 4 ml Dimethylformamid gelöst und mit 50 mg (43.2 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Es wird durch das Reaktionsgemisch 5 Minuten lang Argon geleitet, anschließend 291 μl (939 μmol) Allyltributylzinn zugegeben, das Reaktionsgefäß verschlossen und über Nacht auf 90°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über eine 6 g Kieselgelkartusche gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 5:1). Es werden 66 mg (89% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.43-1.83 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.17 (m, 5H), 5.94-6.15 (m, 1H), 6.72 (br. s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

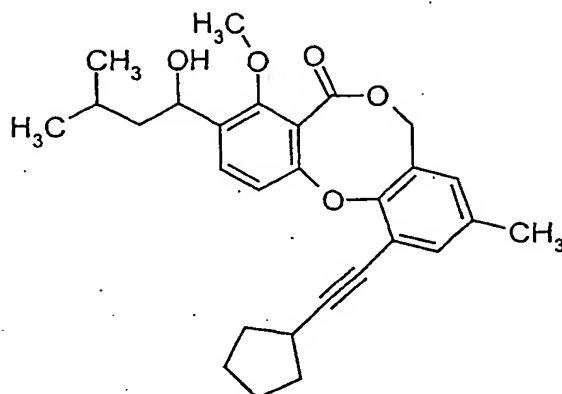
MS (ESIpos): m/z = 419 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

20

Beispiel A-73

11-(Cyclopentylethynyl)-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 152 -



90 mg (189 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXIII werden in 5 ml Methanol suspendiert, mit 68 μl 26%-iger wässriger Ammoniaklösung versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine 6 g Kieselgelkartusche gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 5:1). Es werden 69 mg (81% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.46-2.08 (m, 11H), 1.96 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.90 (quintett, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.07 (br. s, 3H), 6.75 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 471 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

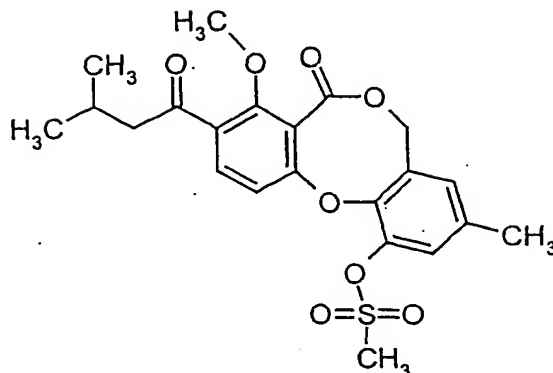
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
74		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.82 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.07 (br. s, 3H), 6.81 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.29 (br. s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 447 (M+Na) ⁺
75		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.88 (t, 3H), 0.98 (dd, 6H), 1.28-1.88 (m, 13H), 1.97 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.06 (br. s, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 477 (M+Na) ⁺
76		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.44-1.82 (m, 3H), 1.66 (q, 2H), 1.93 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.06 (br. s, 3H), 6.74 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.25 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 445 (M+Na) ⁺

Beispiel A-77

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl methansulfonat

- 154 -



200 mg (0.41 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XLI werden in 5 ml sauerstoff-
freiem Toluol aufgenommen und zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wird
anschließend eine Lösung aus 10 mg (40 mmol) 2,2'-Azobis-2-methylpropanitril
und 170 µl (0.62 mmol) Tri-n-butylzinnhydrid in 5 ml sauerstofffreiem Toluol
innerhalb von 3 Stunden zugetropft. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch
abgekühlt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromato-
graphisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat-Gradient). Das erhaltene
farblose Öl wird in Ether verrieben und auskristallisiert. Es werden 95 mg (51%
d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.39$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, 6H), 2.18 (sep., 1H), 2.37 (s, 3H), 2.90 (d, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.40 (br. s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.98 (d, 1H) ppm.

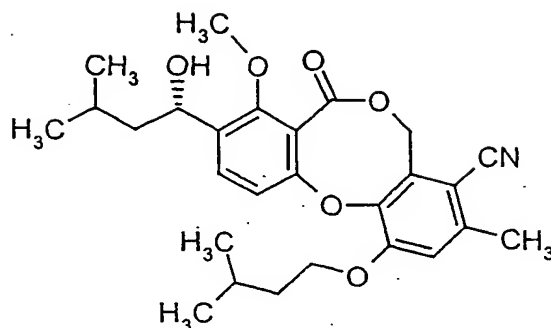
MS (ESIpos): $m/z = 449$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.95$ min.

Beispiel A-78

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-1-(isopentyloxy)-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-
5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-4-carbonitril

- 155 -

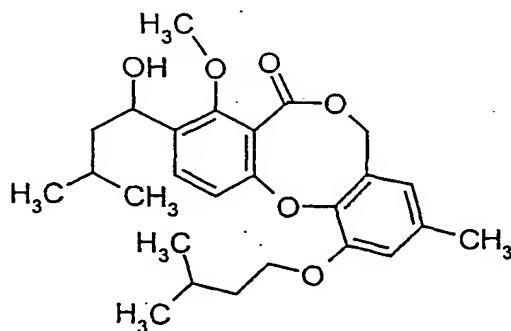


50 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-IX, 16.9 mg (0.14 mmol) Zinkcyanid und 4.4 mg (3.8 μ mol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) werden unter Argon in 2 ml Dimethylformamid gelöst und 8 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml Diethylether versetzt und je einmal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und über Kieselgel filtriert. Mit Ethylacetat wird eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine präparative Dickschicht-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Es werden 36 mg (80% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.95-1.02 (m, 12H), 1.26-1.95 (m, 7H), 2.5 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 5.07-5.14 (m, 1H), 5.4 (s, 2H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.60 (d, 1H).

15 Beispiel A-79

3-(1-Hydroxy-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



- 156 -

Unter Argon werden 250 mg (0.57 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXIX in 10 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Rühren mit 340 μ l (0.68 mmol) einer 2 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 16 Stunden wird die Reaktionslösung mit Wasser und Ethylacetat versetzt und auf eine 1 N Salzsäure-Lösung gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 78 mg (31% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

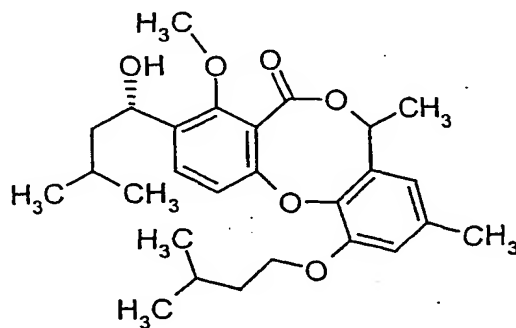
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.95-1.01 (m, 12H), 1.43-1.97 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 465 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 5.42 min.

Beispiel A-80

[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-7,9-dimethyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



In einem ausgeheizten und mit Argon durchströmten Schlenkkolben werden 150 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XLVIII eingewogen und unter Vakuum getrocknet, um Wasserspuren zu entfernen. Anschließend gibt man 0.40 ml (0.40 mmol) einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzu und lässt den Ansatz 30 min. bei Raumtemperaturiterrühren. Der Ansatz wird über Kiesel-

gel filtriert, mit Ethylacetat eluiert und das Filtrat eingengt. Das Produkt wird als Gemisch der Epimere (108 mg, 90% d.Th.) erhalten.

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.0$ (m, 12H), 1.50 (m, 1H), 1.62-1.97 (m, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.56 (br. s, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 479$ (M+Na)

HPLC(Methode 1): $R_t = 5.30/5.41$ min.

10 Mittels präparativer HPLC (siehe allgemeine Methode) können die epimeren Produkte getrennt werden. Dabei erhält man aus 98 mg (0.21 mmol) des Epimerengemisches 34 mg (0.07 mmol; 35% d.Th.) des ersten Isomers (*Beispiel A-81*) sowie 34 mg (0.07 mmol, 35% d.Th.) des zweiten Isomers (*Beispiel A-82*).

Beispiel A-81:

$R_t = 9.28$ min.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.0$ (m, 12H), 1.50 (m, 1H), 1.62-1.97 (m, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 5.10 (dd, 1H), 5.51 (q, 1H), 6.56 (br. s, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.

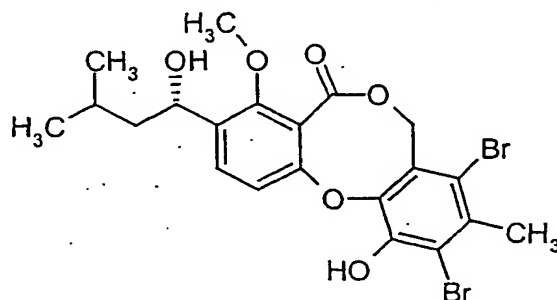
Beispiel A-82:

$R_t = 10.27$ min.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.0$ (m, 12H), 1.50 (m, 1H), 1.62-1.97 (m, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 5.02 (dd, 1H), 5.51 (q, 1H), 6.56 (br. s, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.

Teil B:Ausgangsverbindungen:5 Beispiel B-I

8,10-Dibrom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



10 1 g (2.69 mmol) Penicillide [T. Sassa et al., *Agr. Biol. Chem.* 37, 1221 (1973), *Tetrahedron Lett.*, 2333 (1973), *Tetrahedron Lett.*, 3941 (1974); Verbindung (Ib) in EP-A-411 268] wird in 15 ml Ethanol gelöst. 436 mg (2.69 mmol) Eisentrichlorid werden in 5 ml Wasser gelöst und zur Reaktionslösung zugetropft. Anschließend werden 277 µl (5.37 mmol) Brom zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur

15 gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und einmal mit 10%-iger Kaliumiodid-Lösung, einmal mit Wasser, einmal mit 10%-iger Bisulfit-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Es werden 1.33 g (93% d.Th.) Produkt erhalten.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.18-1.31 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.43 (q, 2H), 6.52 (br. s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 548 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.21 min.

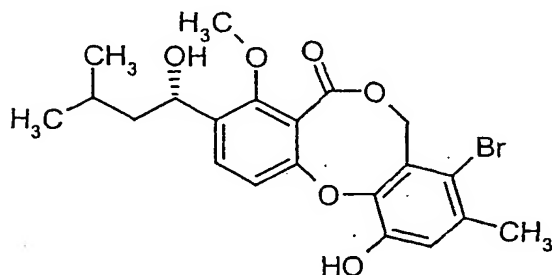
25 Beispiel B-II und Beispiel B-III

8-Brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-

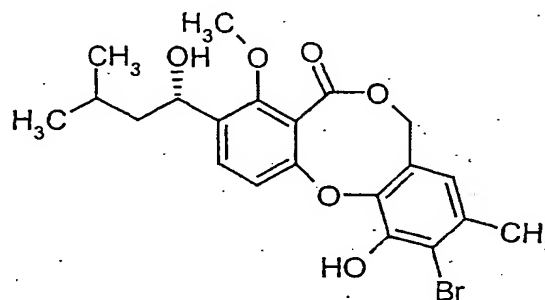
dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel B-II)

und

10-Brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel B-III)



(Beispiel B-II)



(Beispiel B-III)

1 g (2.69 mmol) Penicillide werden bei 0°C in 15 ml Ethanol gelöst und mit 436 mg (2.69 mmol) Eisentrichlorid in 5 ml Wasser gelöst versetzt. Anschließend werden 131 µl (2.55 mmol) Brom in 2 ml Ethanol gelöst über 30 Minuten zugetropft und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan verdünnt, einmal mit 10%-iger Kaliumiodid-Lösung, einmal mit Wasser, einmal mit 10%-iger Bisulfit-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 431 mg (36% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel B-II sowie 52 mg (4% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel B-III erhalten.

Beispiel B-II:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (quintett, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 468/470 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.87 min.

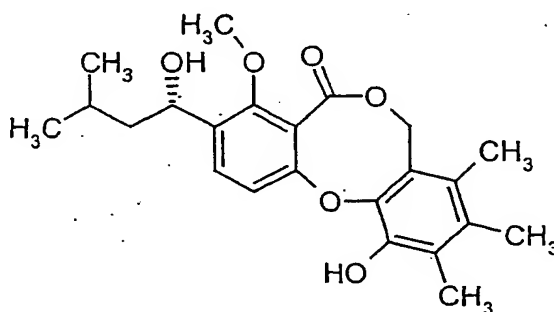
Beispiel B-III:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.86 (m, 2H), 1.94 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.13 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

- 160 -

MS (DCI): $m/z = 468/470$ ($M+NH_4$)⁺HPLC (Methode 1): $R_t = 4.78$ min.**Beispiel B-IV**

5 8,10-Dimethyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



10 500 mg (0.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-I werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 3.92 ml (28.3 mmol) Tetramethylzinn sowie mit 251 mg (0.22 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und unter Bestrahlung mit Mikrowellen (200 Watt Leistung) in einem Mikrowellenofen (MLS Ethos 1600) 1 Stunde auf 120°C erhitzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Reaktionsgemisch mit 20 ml

15 Wasser versetzt und insgesamt viermal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden durch eine 2 g Extrelut-/Kieselgelkartusche (1:1) filtriert und das Solvens anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 10:90) chromatographisch gereinigt. Es werden 339 mg (90% d.Th.) Produkt erhalten.

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (dd, 6H), 1.40-1.85 (m, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 5.09 (quintett, 1H), 5.19-5.38 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): $m/z = 418$ ($M+NH_4$)⁺HPLC (Methode 1): $R_t = 4.87$ min.

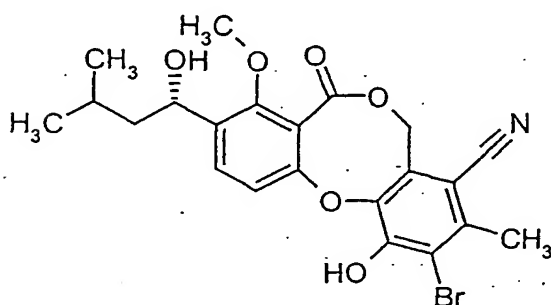
25

Beispiel B-V und Beispiel B-VI

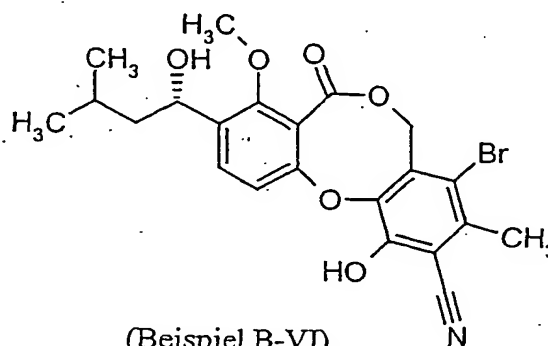
8-Cyano-10-brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel B-V)

und

8-Brom-10-cyano-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel B-VI)



(Beispiel B-V)



(Beispiel B-VI)

500 mg (0.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-I werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 554 mg (4.72 mmol) Zinkcyanid sowie mit 109 mg (0.09 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und unter Bestrahlung mit Mikrowellen (200 Watt Leistung) in einem Mikrowellenofen (MLS Ethos 1600) zweimal für je 1 Stunde mit 30 Minuten Unterbrechung auf 160°C erhitzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Reaktionsgemisch mit 20 ml Diethylether versetzt und je einmal mit je 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung sowie mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird durch eine 2 g Extrelut-/Kieselgelkartusche (1:1) filtriert und die Kartusche mit 10 ml Diethylether eluiert. Anschließend wird das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 10:90). Es werden 104 mg (23% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel B-V sowie 56 mg (12% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel B-VI erhalten.

Beispiel B-V:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.55-1.74 (m, 2H), 2.48 (br. s, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.48 (q, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.95 (br. s, 1H) ppm.

5 MS (DCI): m/z = 493/495 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 4.82 min

Beispiel B-VI:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (t, 6H), 1.40-1.74 (m, 3H), 2.15 (br. s, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.15 (m, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.30 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

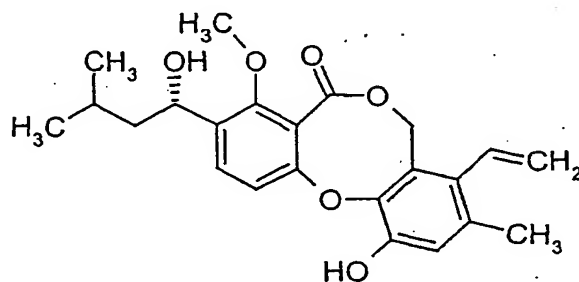
10

MS (DCI): m/z = 493/495 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.65 min

Beispiel B-VII

15 11-Hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-8-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



20 Unter Argon werden 417 mg (0.924 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-II in 16 ml Toluol gelöst und mit 36 mg (0.031 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 0.54 ml (1.85 mmol) Tributylvinylzinn versetzt. Das Reaktionsgefäß wird sofort verschlossen und das Gemisch über Nacht bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 40:60). Es werden 180 mg (49% d.Th.) Produkt erhalten.

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.85 (m, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.18

(s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 5.09 (quintett, 1H), 5.30 (br. s, 2H), 5.52 (dd, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

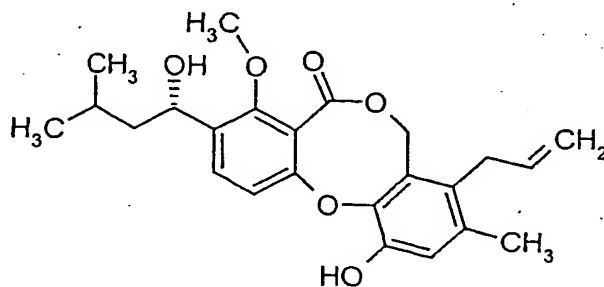
MS (ESIpos): $m/z = 421$ ($M+Na$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.76$ min.

5

Beispiel B-VIII

8-Allyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



10

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-VII aus 310 mg (0.687 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-II. Es werden 155 mg (55% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97$ (t, 6H), 1.43-1.85 (m, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.22-3.24 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.75 (dd, 1H), 5.00 (dd, 1H), 5.09 (quintett, 1H), 5.17 (br. s, 2H), 5.77-5.92 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

15

MS (ESIpos): $m/z = 435$ ($M+Na$)⁺

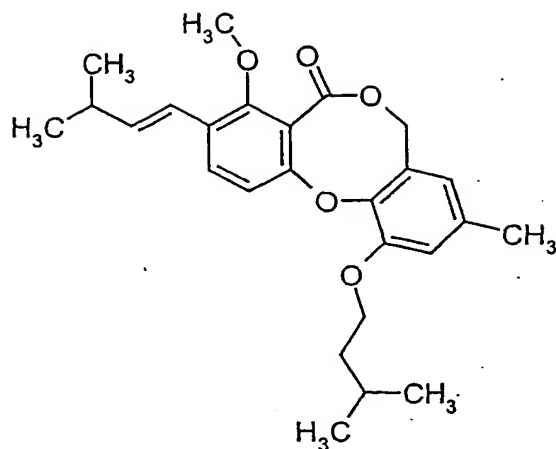
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.81$ min.

20

Beispiel B-IX

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-3-[(1E)-3-methyl-1-butenyl]-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 164 -



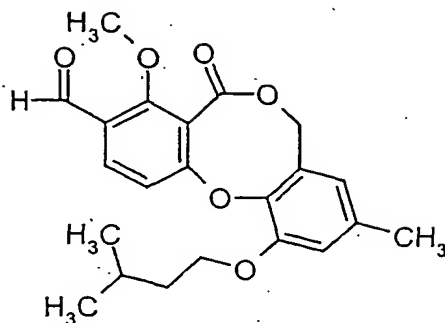
100 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLI werden in 1.5 ml Toluol vorgelegt, mit 20 mg Molekularsieb (4A) und einer katalytischer Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird
 5 abgekühlt, mit dem dreifachen Volumen an Diethylether versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über 7 g Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:7). Es werden 62 mg (65% d.Th.) eines
 10 weißen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, 6H), 1.10 (d, 6H), 1.77 (q, 2H), 1.92 (sep., 1H), 2.26 (s, 3H), 2.49 (sextett, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.13-6.21 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.
 HPLC (Methode 1): R_t = 5.88 min.

15 Beispiel B-X

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-carbaldehyd

- 165 -



1.11 g (2.62 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-IX werden in 52 ml Dioxan vorgelegt und mit 3.3 ml Osmiumtetroxid (2.5 Gew.-%-ige Lösung in tert.-Butanol) versetzt. Nach 5 Minuten wird eine Lösung aus 2.8 g (13.07 mmol) Natriumperiodat in 26 ml Wasser zugegeben. Es bildet sich eine farblose Suspension. Nach 90 Minuten wird der Ansatz filtriert, der Filterkuchen mit Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der dunkle ölige Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 4:1). Es werden 671 mg (67% d.Th.) eines grünlich-grauen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, 6H), 1.78 (q, 2H), 1.91 (sep., 1H), 2.28 (s, 3H), 4.07-4.12 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 10.35 (s, 1H) ppm.

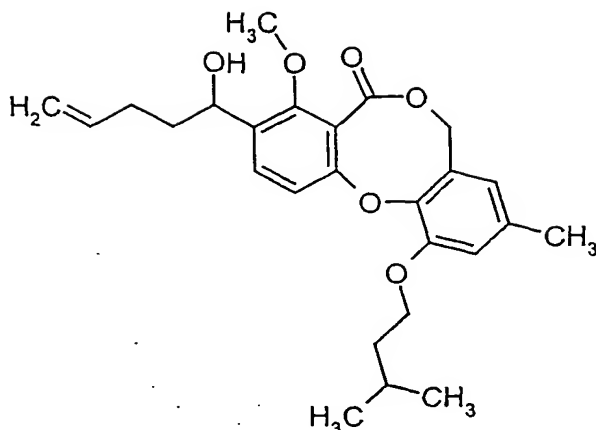
MS (DCI): m/z = 402 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 2): R_t = 5.23 min.

Beispiel B-XI

3-(1-Hydroxy-4-pentenyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxin-5-on

- 166 -



Zur Herstellung des Grignard-Reagenzes werden 243 mg (10 mmol) Magnesiumspäne vorgelegt, im Vakuum ausgeheizt und nach dem Abkühlen unter Argon mit 2 ml trockenem Diethylether überschichtet. Dann werden einige Tropfen Brommethylcyclopropan hinzugegeben und das Gemisch bis zum Anspringen der Reaktion erwärmt. Die restliche Menge Brommethylcyclopropan [insgesamt 970 µl (10 mmol)], gelöst in 3 ml Diethylether, wird zugetropft, und das Gemisch anschließend noch 30 Minuten im Ölbad unter Rückfluss erhitzt, bis sich die größte Menge des Magnesiums aufgelöst hat. Nach dem Abkühlen werden von der Grignard-Lösung 160 µl (ca. 2 eq.) zu einer -78°C kalten Lösung von 60 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-X in 1.6 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 3 Stunden bei -78°C wird die Reaktionslösung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden werden 44 mg (62% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

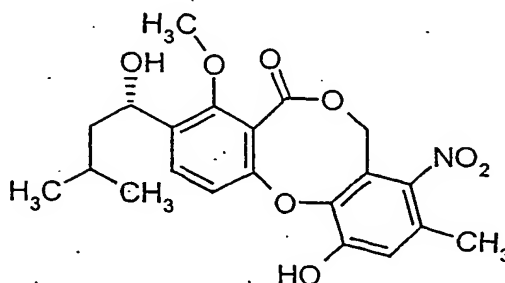
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, 6H), 1.35-2.23 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.98-5.09 (m, 5H), 5.78-5.91 (m, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 423 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 5.55 min.

Beispiel B-XII

11-Hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-8-nitro-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 300 mg (0.806 mmol) Penicillide in 30 ml Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Es werden 118 mg (0.886 mmol) Nitroniumtetrafluoroborat zugegeben und unter HPLC-Kontrolle die Temperatur langsam bis auf -20°C gebracht. Es entstehen drei neue Produkte. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 16 mg (5% d.Th.) eines Produktgemisches erhalten, das einem Regioisomeren-Gemisch im Verhältnis 4.3:1 entspricht.

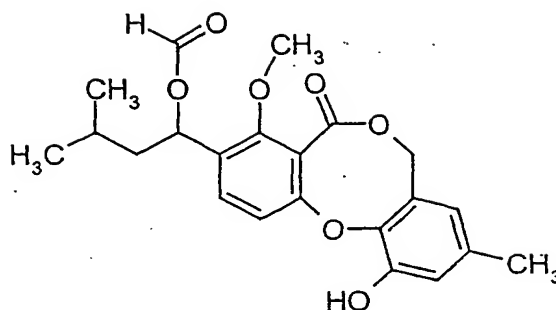
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.40-2.02 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.14 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.64 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 435 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

Beispiel B-XIII

1-(11-Hydroxy-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-yl)-3-methylbutyl-formiat

- 168 -



Unter Argon werden 6 g (16.11 mmol) Penicillide in 24 ml (644 mmol) Ameisensäure gelöst und für eine Stunde auf 40°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:1 → 5:1). Die Produktfraktionen werden im Vakuum eingengt und der Rückstand in Pentan verrührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 5.6 g (86% d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.40$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

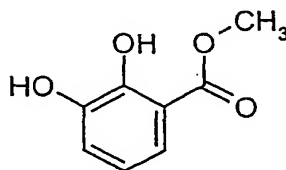
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94\text{--}0.97$ (m, 6H), 1.42–1.87 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.98–5.17 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.38 (br. s, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.07 (s, 1H) ppm.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.86$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 423$ ($\text{M} + \text{Na}$)⁺

Beispiel B-XIV

2,3-Dihydroxybenzoesäuremethylester



2 g (12.98 mmol) 2,3-Dihydroxybenzoesäure werden in 40 ml Methanol suspendiert, mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach insgesamt 36 h unter Rückfluss und zwei weiteren Zugaben von p-Toluolsulfonsäure wird die Reaktionslösung abgekühlt und mit 80 ml Wasser versetzt. Der

Niederschlag wird abgesaugt und mit einem Gemisch aus Methanol und Wasser im Verhältnis 1:2 gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 1 g (46% d.Th.) Produkt.

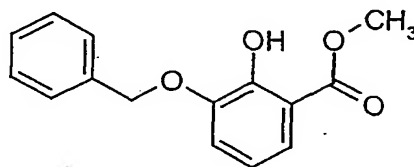
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.95 (s, 3H), 5.64 (s, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 10.87 (s, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 186 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 3.65 min

Beispiel B-XV

Methyl 3-(benzyloxy)-2-hydroxybenzoat



Unter Argon werden 8.4 g (49.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XIV in 100 ml Dimethylformamid vorgelegt und portionsweise mit 2.6 g (109.9 mmol) 60%-igem Natriumhydrid versetzt (exotherme Reaktion). Anschließend werden 6.54 ml (54.95 mmol) Benzylbromid bei 15-20°C zugetropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf ein Gemisch aus Eis und verdünnter Salzsäure gegeben und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Es werden 4.1 g (30% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.95 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.74 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 3H), 10.99 (s, 1H) ppm.

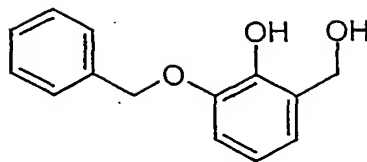
MS (ESIpos): m/z = 281 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.84 min.

Beispiel B-XVI

2-(Benzyloxy)-6-(hydroxymethyl)phenol

- 170 -



Unter Argon werden 3.9 g (103 mmol) Natriumborhydrid in 25 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Es wird eine Lösung von 6.6 g (26 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XV in 45 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Bei einer Innentemperatur von 50°C werden 16 ml Methanol zugetropft. Nach 2 Stunden wird der Ansatz mit 40 ml Wasser versetzt. Anschließend wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 gestellt, mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan). Es werden 4 g (65% d.Th.) Produkt erhalten.

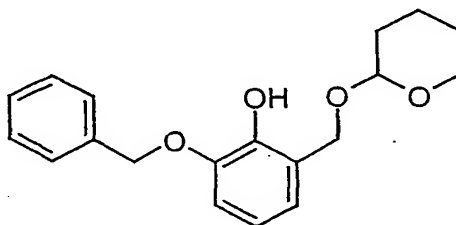
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (br. t, 1H), 4.74 (br. d, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.77-6.92 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 5H) ppm.

MS (DCI): m/z = 248 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.05 min.

Beispiel B-XVII

2-(Benzyloxy)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenol



Unter Argon werden 2.90 g (12.59 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XVI in 40 ml Dichlormethan vorgelegt und mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt. Bei -10°C werden innerhalb von 15 Minuten 1.21 ml (13.22 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran zugetropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum

- 171 -

eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 3.83 g (97% d.Th.) Produkt erhalten.

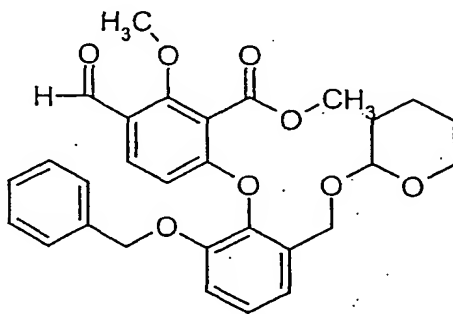
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.52-1.88 (m, 6H), 3.54-3.57 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.75 (br. t, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.32-7.44 (m, 5H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 337 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.87 min.

Beispiel B-XVIII

Methyl 6-{2-(benzyloxy)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy}-3-formyl-2-methoxybenzoat



Unter Argon werden 6.51 g (23.86 mmol) Methyl 6-brom-3-formyl-2-methoxybenzoat [DE-A-4 039 860, Beispiel 5] und 15 g (47.71 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XVII in 380 ml Acetonitril gelöst, mit 3.79 g (59.64 mmol) Kupfer, 4.74 g (59.64 mmol) Kupfer(II)oxid und 8.74 g (71.57 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht auf 80°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz abgekühlt, über Kieselgur abgesaugt und mit Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 8 g (61% d.Th.) Produkt erhalten.

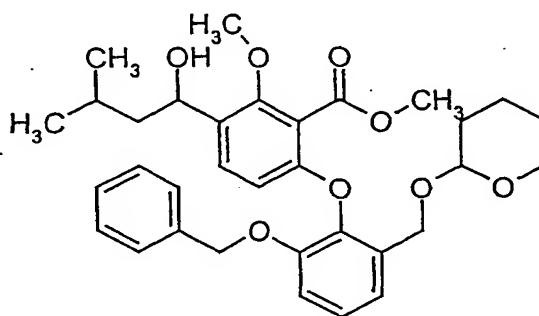
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.67 (m, 6H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.66 (br. t, 1H), 4.72 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.11-7.26 (m, 7H), 7.71 (d, 1H), 10.21 (s, 1H)

- 172 -

ppm.

MS (DCI): $m/z = 524 (M+NH_4)^+$ **Beispiel B-XIX**

- 5 Methyl 6-{2-(benzyloxy)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy}-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-2-methoxybenzoat



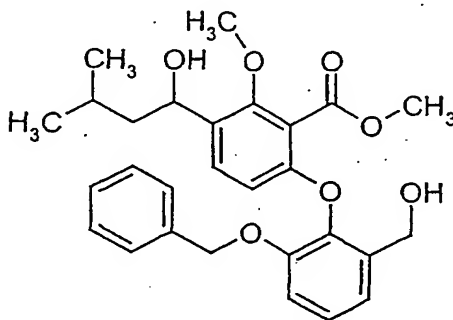
- Unter Argon werden 6 g (11.85 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XVIII in 75
 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden
 langsam 11 ml (17.77 mmol) einer 15%-igen Isobutyllithium-Lösung in Heptan
 zuge tropft. Die Temperatur sollte dabei -65°C nicht überschreiten. Nach der Zugabe
 wird noch 5 Minuten bei -78°C gerührt, dann wird die Reaktionslösung für eine
 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10%-iger
 15 Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat
 extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, über
 Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über
 Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 →
 100:25). Es werden 4.2 g (63% d.Th.) Produkt erhalten.

- 20 $R_f = 0.22$ (Dichlormethan/Methanol 100:1)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.95$ (dd, 6H), 1.42-1.87 (m, 10H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.52 (dd, 1H), 4.65-4.79 (m, 2H), 4.96-5.10 (m, 3H), 6.34 (d, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 8H) ppm.

Beispiel B-XX

Methyl-6-[2-(benzyloxy)-6-(hydroxymethyl)phenoxy]-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-2-methoxybenzoat



5
300 mg (0.531 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XIX werden in einem Gemisch aus 3 ml Eisessig, 1 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml Wasser gelöst und für 3 Stunden auf 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird zweimal in Toluol aufgenommen und jeweils wieder im Vakuum eingeeengt. Anschließend wird der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 → 2:1). Es werden 157 mg (62% d.Th.) Produkt erhalten.

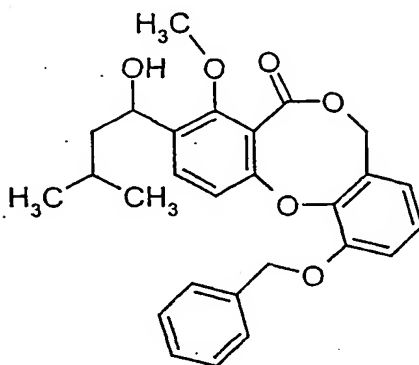
$R_f = 0.33$ (Dichlormethan/Methanol 100:5)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93\text{-}0.98$ (m, 6H), 1.40-1.80 (m, 3H), 1.82 (d, 1H), 2.77 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 4.98-5.10 (m, 3H), 6.36 (d, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.12-7.30 (m, 7H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 503$ ($M+\text{Na}$) $^+$

Beispiel B-XXI

11-(Benzyloxy)-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



5

Unter Argon werden 2 g (4.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XX in 15 ml Methanol gelöst, mit 2.33 g (41.62 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und für 7 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 6 N Salzsäure auf pH 1 gestellt und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 12 ml Acetonitril gelöst und mit 4.35 ml (31.21 mmol) Triethylamin versetzt. Diese Lösung wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 10 Stunden unter Argon zu einer 80°C warmen Lösung von 4 g (15.82 mmol) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid in 238 ml Acetonitril zudosiert. Nach der Zugabe wird 8 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 2:1). Es werden 1.58 g (85% d.Th.) Produkt erhalten.

15

20

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (t, 6H), 1.42-1.85 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.06-

- 175 -

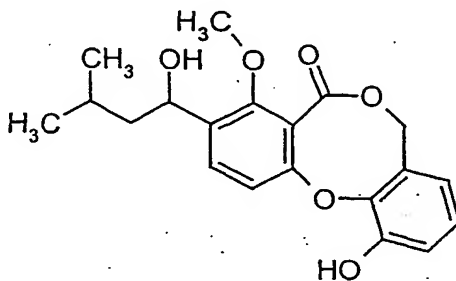
5.11 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.95-7.05 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.49 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos) = 471 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.92 min.

5 **Beispiel B-XXII**

11-Hydroxy-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



10 200 mg (0.446 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXI werden in 25 ml Ethanol gelöst und mit 200 mg 10%-igem Palladium auf Kohle versetzt. Die Suspension wird unter Rühren evakuiert, mit Argon belüftet und auf 75°C erhitzt. Bei dieser Temperatur werden portionsweise 2.5 ml (26.76 mmol) 1,4-Cyclohexadien zugetropft (0.5 ml alle 30 Minuten). Nach der letzten Zugabe wird eine Stunde bei
15 75°C nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und mit Ethanol eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 148 mg (93% d.Th.) Produkt erhalten.

R_f = 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.85 (m, 3H), 1.99 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.07-5.12 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos) = 341 [(M+H)-H₂O]⁺

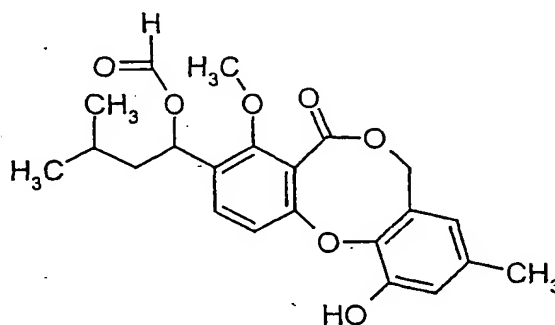
HPLC (Methode 1): R_t = 4.36 min.

25

- 176 -

Beispiel B-XXIII

1-(11-Hydroxy-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-yl)-
3-methylbutyl-formiat



15 g (40.3 mmol) Penicillide werden zusammen mit 80 ml Ameisensäure auf 40°C erwärmt. Nach einer Stunde wird die Reaktionslösung abgekühlt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 5:1). Es werden 14.6 g (91% d.Th.) Produkt erhalten.

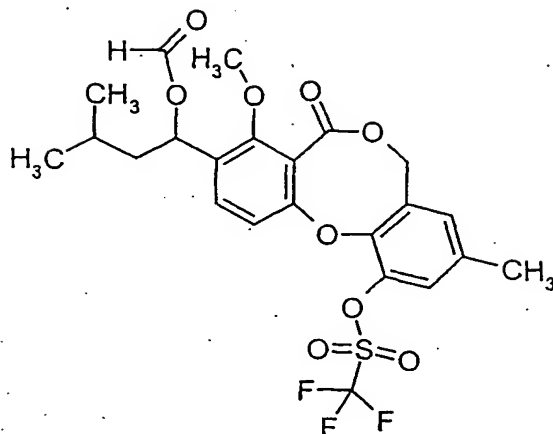
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.42-1.90 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.98-5.18 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.38 (br. s, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 8.07 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos) = 423 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Beispiel B-XXIV

9-[1-(Formyloxy)-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat

- 177 -



14 g (34.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXIII werden in 160 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 20 ml (245 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend werden 24 ml (140 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 18 g (97% d.Th.) Produkt erhalten.

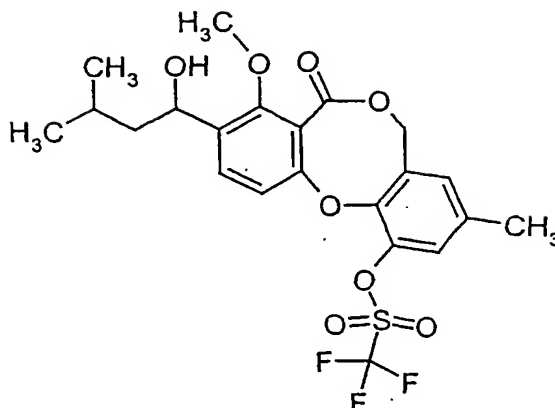
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (dd, 6H), 1.49-1.89 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.11 (q, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.90 (br. d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.14 (br. d, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 555 (M+Na)⁺

Beispiel B-XXV

9-[1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat

- 178 -



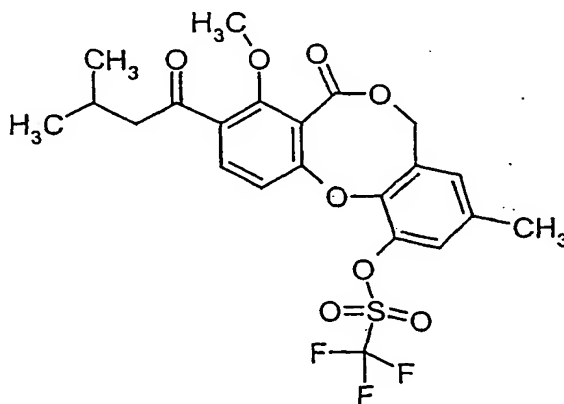
3.7 g (6.95 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXIV werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 2.5 ml (34.8 mmol) 26%-iger Ammoniaklösung versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 3.5 g (99% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.44-1.85 (m, 3H), 1.95 (br. s, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (br. s, 3H), 6.90 (br. d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.15 (br. d, 1H), 7.63 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 527 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Beispiel B-XXVI

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat



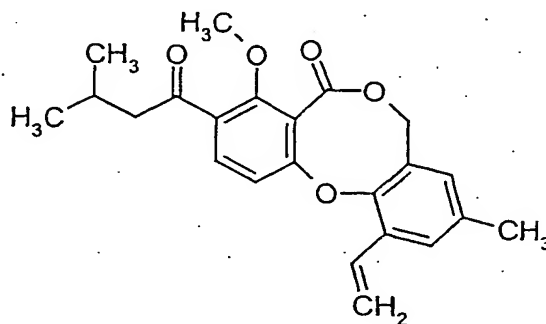
3.63 g (7.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXV werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und mit 1.5 g (14.4 mmol) basischem Aluminiumoxid und 3.1 g (14.4 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch über eine kurze
5 Kieselgelsäule filtriert und mit 1500 ml Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Es werden 3.3 g (91% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (d, 6H), 2.22 (sep., 1H), 2.35 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.16 (br. s, 2H), 6.92 (br. s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.72 (d, 1H) ppm.

10 MS (DCI): m/z = 520 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

Beispiel B-XXVII

4-Methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-11-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-
15 dioxocin-5-on



3.1 g (6.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXVI werden in 75 ml Dimethylformamid gelöst und mit 143 mg (0.124 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) versetzt. Durch die Reaktionslösung wird 5 Minuten lang Argon
20 geleitet. Anschließend werden 9.3 ml (30.95 mmol) Tributylvinylzinn zugegeben, der Kolben sofort verschlossen und über Nacht auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Lauf-

- 180 -

mittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 1.89 g (80% d.Th.) Produkt erhalten.

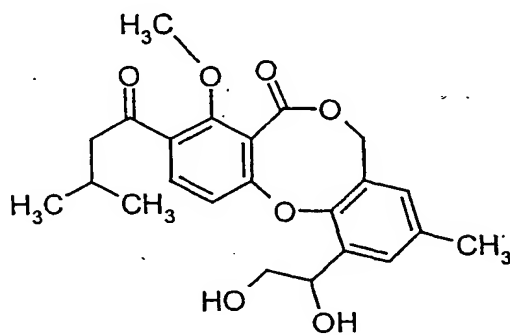
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (d, 6H), 2.21 (sep., 1H), 2.30 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.11 (br. s, 2H), 5.44 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.18-7.33 (m, 1H), 7.38 (br. s, 1H), 7.67 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 381 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 5.51 min

Beispiel B-XXVIII

11-(1,2-Dihydroxyethyl)-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



1.89 g (4.97 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXVII werden in einem Gemisch aus 30 ml Ethylacetat und 30 ml Acetonitril gelöst. Bei 0°C wird eine Lösung von 78 mg (348 μmol) Ruthenium(III)chlorid-Hydrat und 1.59 g (7.45 mmol) Natriumperiodat in 10 ml Wasser zugetropft. Nach der Zugabe ist die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit 61 ml gesättigter Natriumhydrogensulfit-Lösung versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1 → Ethylacetat). Es werden 1.35 g (66% d.Th.) Produkt erhalten.

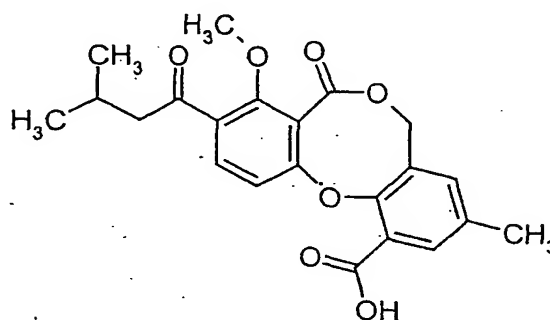
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 2.00 (br. s, 1H), 2.21 (sep., 1H), 2.30 (s, 3H), 2.84 (d, 3H), 3.72 (br. s, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. dd, 2H), 5.39-5.41 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.38 (br. s, 1H), 7.68 (d, 1H)

- 181 -

ppm.

MS (DCI): $m/z = 432 (M+NH_4)^+$ **Beispiel B-XXIX**

5 8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-carbonsäure



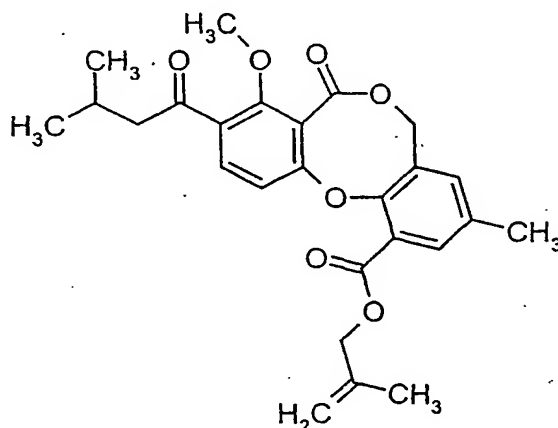
200 mg (0.483 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXVIII werden in 2.5 ml
10 Tetrachlorkohlenstoff und 2.5 ml Acetonitril gelöst und mit einer Lösung von 2.2 mg
(9.65 μ mol) Ruthenium(III)chlorid-Hydrat und 619 mg (2.9 mmol) Natriumperiodat
in 5 ml Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über Nacht
kräftig gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit Wasser versetzt (pH 1-2)
und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über
15 Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über
präparative HPLC gereinigt. Es werden 170 mg (88% d.Th.) Produkt erhalten.

1 H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.96$ (d, 6H), 2.22 (sep., 1H), 2.35 (s, 3H), 2.83 (d,
3H), 3.97 (s, 3H), 5.15 (br. s, 2H), 7.10 (br. s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.85
(br. s, 1H) ppm.

20 MS (DCI): $m/z = 416 (M+NH_4)^+$

Beispiel B-XXX

2-Methyl-2-propenyl-8-methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-carboxylat



5

50 mg (126 μ mol) der Verbindung aus Beispiel B-XXIX werden in 3 ml Dichlormethan gelöst und bei -5°C mit 91 mg (1.25 mmol) 2-Methyl-2-propen-1-ol, 19 mg (75.3 μ mol) Scandium(III)triflat und 77 mg (627 μ mol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Nach 30 Minuten bei -5°C wird eine Lösung von 48 mg (250 μ mol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid in 1 ml Dichlormethan zugegeben. Nach 30 Minuten bei -5°C wird die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird über eine 10 g Kieselgelkartusche filtriert und zuerst zweimal mit 20 ml Dichlormethan, dann einmal mit 10 ml Ethylacetat eluiert. Die entsprechenden Produktfraktionen werden im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird gut im Hochvakuum getrocknet. Es werden 50 mg (88% d.Th.) Produkt erhalten.

10

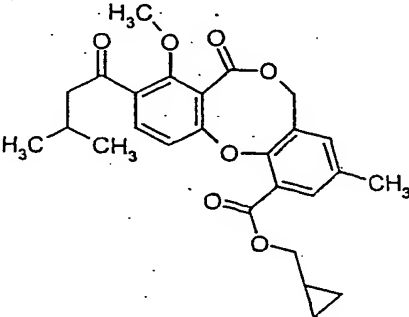
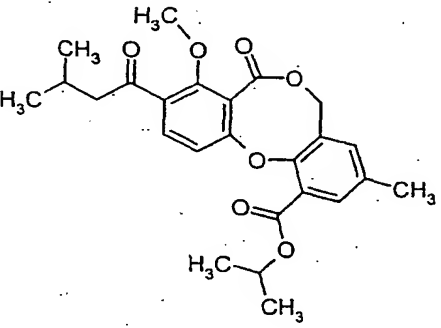
15

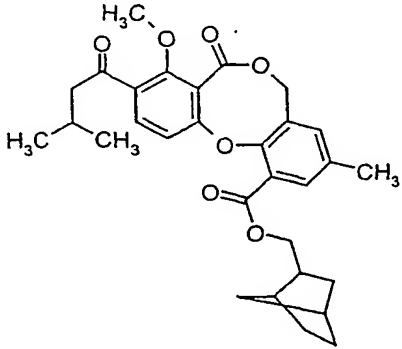
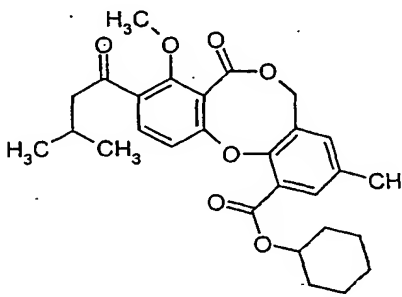
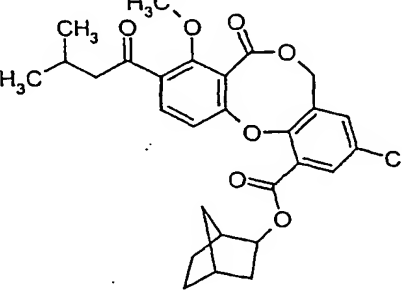
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.82 (s, 3H), 2.22 (sep., 1H), 2.33 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.97-5.12 (m, 4H), 7.03 (br. d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm.

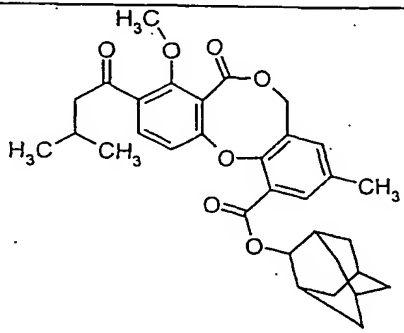
20

MS (ESIpos): m/z = 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

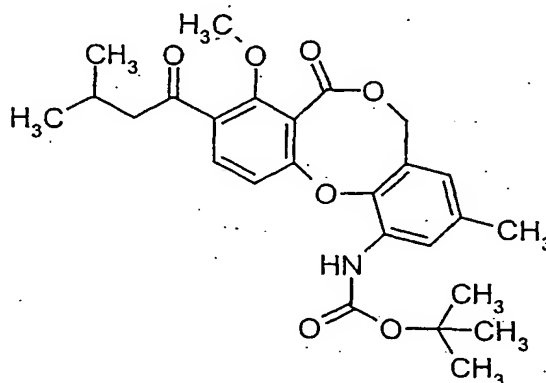
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
XXXI		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.50-0.56 (m, 2H), 0.59-0.65 (m, 2H), 0.96 (d, 6H), 1.23-1.32 (m, 1H), 2.22 (sep., 1H), 2.33 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.13 (br. s, 2H), 7.02 (br. d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (br. d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 453 (M+H) ⁺
XXXII		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.39 (d, 6H), 2.22 (sep., 1H), 2.32 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.11 (br. s, 2H), 5.31 (quintett, 1H), 7.00 (br. d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.54 (br. d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 441 (M+H) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
XXXIII		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.10-2.24 (m, 12H), 2.32 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.22-4.43 (m, 2H), 5.11 (br. s, 2H), 7.01 (br. d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (br. d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 507 (M+H) ⁺
XXXIV		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.20-2.10 (m, 10H), 2.22 (sep., 1H), 2.33 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.98-5.14 (m, 3H), 7.00 (br. d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (br. d, 1H), 7.70 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H) ⁺
XXXV		LC-MS (Methode 3): R _t = 5.59 min. MS (ESIpos): m/z = 493 (M+H) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
XXXVI		LC-MS (Methode 3): $R_t = 6.09$ min. MS (ESIpos): $m/z = 533$ (M+H) ⁺

Beispiel B-XXXVII

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-
 1-carbaminsäure-tert.-butylester



Eine Lösung von 926 mg (2.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXIX sowie 2.22 ml (23.24 mmol) tert.-Butanol werden zusammen mit 712 μ l (5.11 mmol) Triethylamin in 2 ml trockenem Dioxan vorgelegt und anschließend bei Raumtemperatur mit 678 mg (2.79 mmol) Diphenylphosphorylazid versetzt. Es wird 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt und dann für 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wird einmal mit 2 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach

- 186 -

Entfernen des Solvens wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet und über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1 → Ethylacetat). Es werden 548 mg (49% d.Th.) Produkt erhalten.

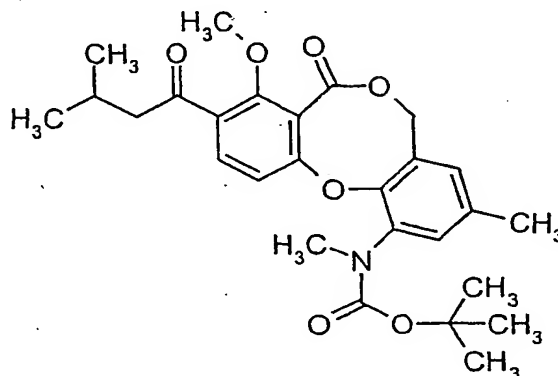
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (d, 6H), 1.57 (s, 9H), 2.10-2.38 (m, 4H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.1 (br. s, 2H), 6.51 (br. d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.03 (br. d, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07 (br. d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 487 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 2): R_t = 5.49 min.

10 Beispiel B-XXXVIII

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-methyl-carbaminsäure-tert.-butylester



15 Eine Lösung von 253 mg (0.54 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXXVII in 2 ml Tetrahydrofuran wird mit 3 ml Dimethylformamid versetzt und auf 0°C gekühlt. In diese Lösung werden portionsweise 23.7 mg (0.59 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl) eingetragen. Nach 15 Minuten werden 67 µl Iodmethan hinzugefügt. Es wird 16 h gerührt, wobei das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt wird. Anschließend wird das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 ml 20 Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird einmal mit 2 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Solvens wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet

und über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 183 mg (70% d.Th.) Produkt erhalten.

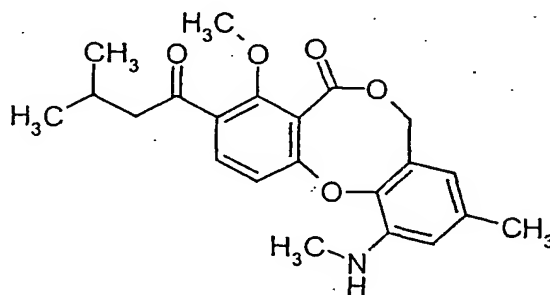
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, 6H), 1.48 (br. s, 9H), 2.21 (sept, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (d, 2H), 3.23 (br. s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.10 (br. s, 2H), 6.79 (br. s, 1H), 6.87-7.23 (br. m, 2H), 7.66 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 501 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 2): R_t = 5.36 min.

Beispiel B-XXXIX

4-Methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-11-methylamino-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



Zu einer eisgekühlten Lösung von 148 mg (0.31 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXXVIII in 2.25 ml trockenem Dichlormethan werden unter Argon 0.75 ml Trifluoressigsäure getropft. Die Reaktion wird 60 Minuten im Eisbad gerührt. Anschließend wird das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 0.5 ml Wasser versetzt. Man läßt 5 Minuten nachrühren, filtriert über eine Extrelut-/Kieselgel-Kartusche (Eluens Dichlormethan, dann Ethylacetat) und dampft im Vakuum bis zur Trockne ein. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Chromabond-Kartusche, 10 g Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 40:60). Es werden 94 mg (68% d.Th.) Produkt erhalten.

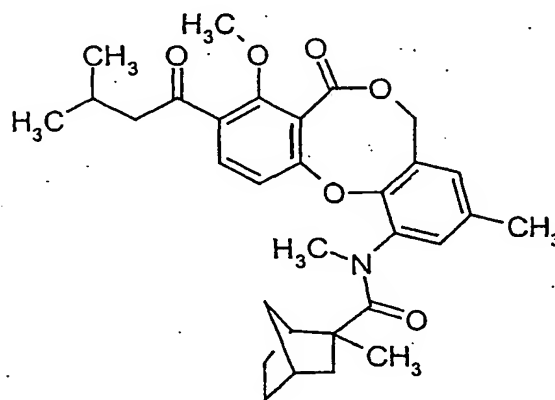
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, 6H), 2.21 (sept, 1H) 2.26 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 2.93 (br. d, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.61 (br. s, 1H), 5.09 (br. s, 2H), 6.15 (br. s, 1H), 6.51 (br. s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.66 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 384 (M+H)^+$

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.80 \text{ min.}$

Beispiel B-XL

- 5 N-[8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-
dioxocin-1-yl]-N,2-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



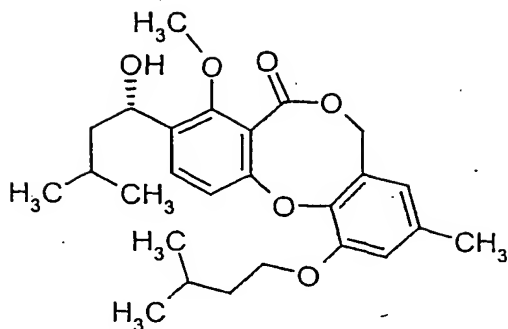
- 10 Zu einer eisgekühlten Lösung von 30 mg (0.078 mmol) der Verbindung aus Beispiel
B-XXXIX in 2.25 ml trockenem Dichlormethan werden unter Argon 22 μl (0.124
mmol) N,N-Diisopropylethylamin getropft. Anschließend werden 20 mg (0.117
mmol) 2-Methylbicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonylchlorid hinzugefügt. Das Gemisch
wird 30 Minuten bei dieser Temperatur und danach 260 Minuten bei Raum-
temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 0.5 ml gesättigter Ammoniumchlorid-
15 Lösung hydrolysiert und das Gemisch durch eine Extrelut-/Kieselgel-Kartusche
filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und mittels
präparativer HPLC gereinigt. Es werden 27 mg (66% d.Th.) Produkt erhalten.

MS (ESIpos): $m/z = 520 (M+H)^+$, $542 (M+Na)^+$

20 Beispiel B-XLI

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-
dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 189 -



Unter Argon werden 54 g (145 mmol) Penicillide in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C portionsweise mit 6.09 g (152 mmol) 60%-igem Natriumhydrid versetzt.

- 5 Nach 5 Minuten wird die Reaktionslösung mit 5.35 g (14.5 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid und 34.7 ml (290 mmol) 3-Methylbutylbromid versetzt und auf 60°C über Nacht erwärmt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.
- 10 Der Rückstand wird mit Pentan verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es werden 50 g (76% d.Th.) Produkt erhalten.

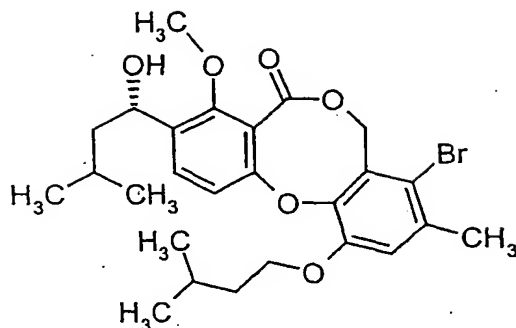
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.01 (m, 12H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 4H), 1.90 (quintett, 1H), 1.97 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

- 15 MS (DCI): m/z = 460 (M+NH₄)⁺

Beispiel B-XLII

8-Brom-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 190 -



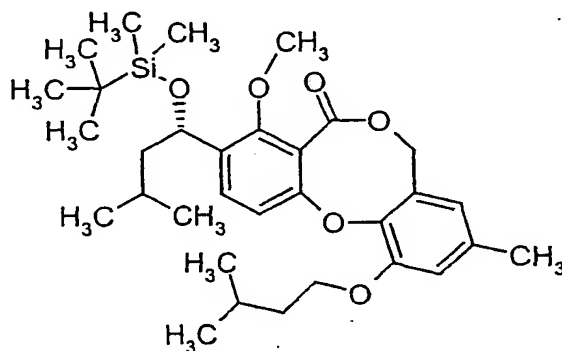
940 mg (2.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-II werden analog zu Beispiel B-XLI umgesetzt. Es werden 711 mg (65% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.96-1.00 (m, 12H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.65-1.95 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 5.08 (quintett, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 540 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

Beispiel B-XLIII

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 2 g (4.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLI in 15 ml Dimethylformamid gelöst, mit 923 mg (13.6 mmol) Imidazol und 1.02 g (6.78 mmol) tert.-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und über Nacht bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natrium-

- 191 -

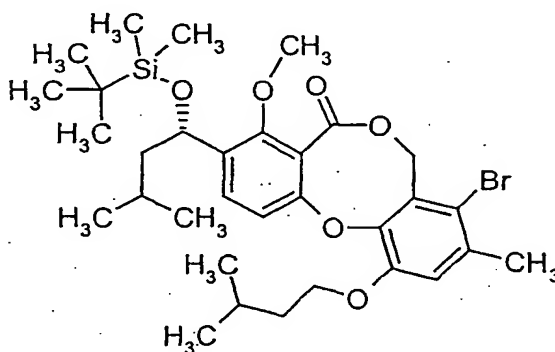
sulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 10:1). Es werden 2.12 g (84% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = -0.24 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.75-0.96 (m, 21H), 1.10-1.95 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 4.98-5.10 (m, 3H), 6.37 (br. s, 1H), 6.74 (br. s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 579 (M+Na)⁺

Beispiel B-XLIV

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-8-brom-11-(isopentyl-oxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



1370 mg (2.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLII werden analog zu Beispiel B-XLIII umgesetzt. Es werden 1600 mg (96% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = -0.20 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.75-1.02 (m, 21H), 1.18-1.95 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 5.08 (q, 1H), 5.30-5.47 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

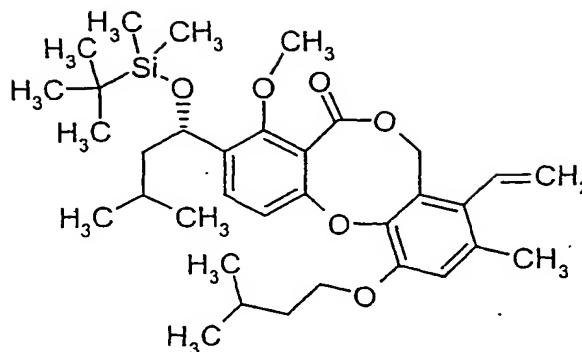
MS (ESIpos): m/z = 657/659 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 8): R_t = 11.05 min.

Beispiel B-XLV

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-8-vinyl-11-(isopentyl-oxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 192 -



Unter Argon werden 503 mg (0.787 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLIV sowie 15.5 mg (0.022 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1.15 ml (3.93 mmol) Tributylvinylzinn versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend unter Argon 16 Stunden lang bei 80°C gerührt. Die Reaktion wird erneut mit 15.5 mg (0.022 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid versetzt und weitere 16 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 98:2 → 90:10). Es werden 118 mg (26% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.19 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.91 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 6H), 1.22-1.36 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.73-1.97 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.89 (dd, 1H), 5.11 (dd, 1H), 5.25 (dd, 2H), 5.51 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

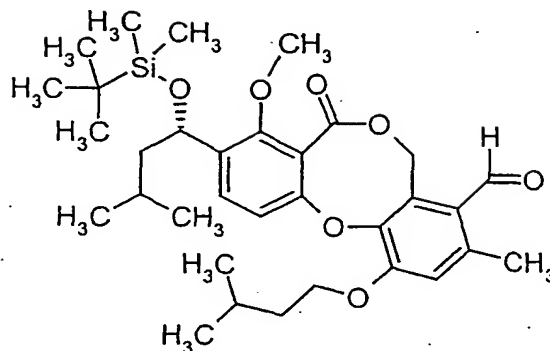
MS (ESIpos): m/z = 605 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 8): R_t = 10.57 min.

Beispiel B-XLVI

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-8-formyl-11-(isopentyl-oxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 193 -



125 mg (0.214 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLV werden analog zu Beispiel B-X umgesetzt. Es werden 82 mg (66% d.Th.) Produkt erhalten.

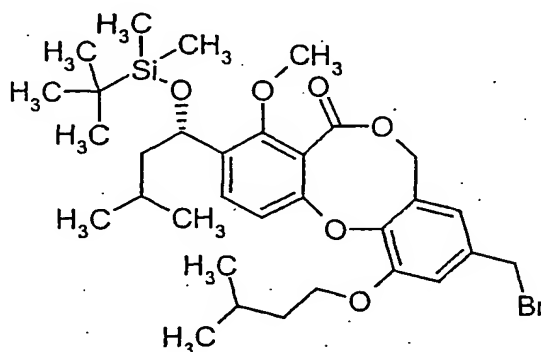
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = -0.17 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.91 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.02 (d, 6H), 1.19-1.36 (m, 2H), 1.06 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 5.11 (dd, 1H), 5.58 (br. s, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 10.34 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 607 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 8): R_t = 8.75 min.

Beispiel B-XLVII

9-(Brommethyl)-3-((1S)-1-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Zu einer auf Rückfluss erhitzten Lösung von 500 mg (0.898 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLVIII in 5 ml Tetrachlormethan werden 224 mg (1.26 mmol) N-Bromsuccinimid und 15 mg (0.090 mmol) 2,2'-Azobis-2-methylpropanitril gegeben. Nach zwei weiteren Äquivalenten 2,2'-Azobis-2-methylpropanitril und 6

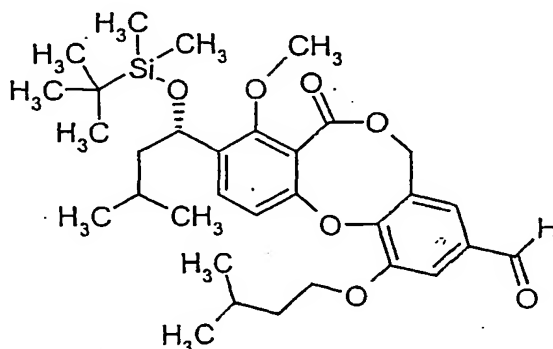
- 194 -

Stunden unter Rückfluss wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 74 mg (13% d.Th.) Produkt erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.19 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.84-1.00 (m, 21H), 1.18-1.95 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.00-5.11 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

Beispiel B-XLVIII

- 10 9-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-1-(isopentyloxy)-8-methoxy-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-carbaldehyd

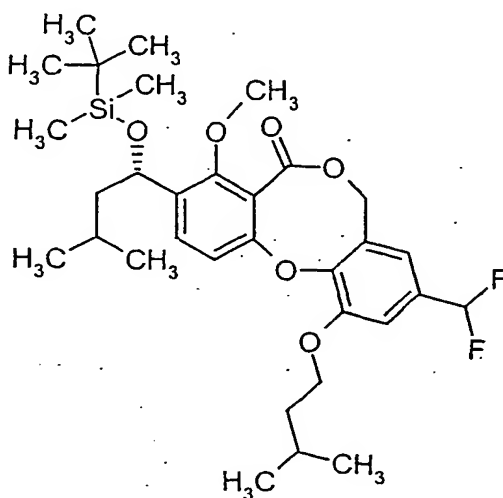


- 15 25 mg (214 μmol) N-Methylmorpholino-N-oxid werden zusammen mit 100 mg gepulvertem Molekularsieb (4A) in 5 ml Acetonitril suspendiert und mit 68 mg (107 μmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLVII, gelöst in 1 ml Acetonitril, versetzt. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über 2 g Kieselgel filtriert und mit Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Es werden 52 mg (85% d.Th.) Produkt erhalten.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.18 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.85-1.02 (m, 21H), 1.20-1.95 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 5.04-5.18 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 9.86 (s, 1H) ppm.

Beispiel B-II

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-9-(difluormethyl)-11-isopentyloxy)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



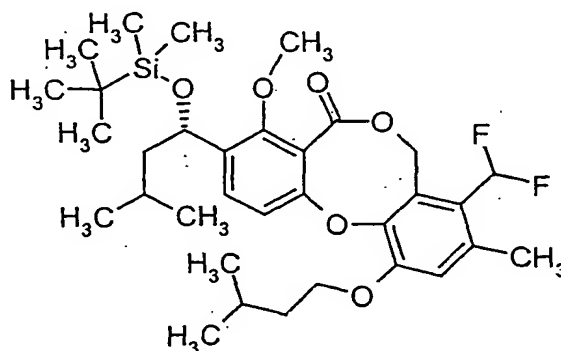
20 mg (35 μ mol) der Verbindung aus Beispiel B-XLVIII werden in 5 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, unter Argon bei 0°C mit 27 μ l (210 μ mol) Diethylaminoschwefeltrifluorid versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird über präparative Dickschicht-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Es werden 16 mg (76% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.21 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.85-1.04 (m, 12H), 1.20-2.00 (m, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 5.01-5.11 (m, 3H), 6.55 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 615 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Beispiel B-L

3-((1S)-1-[[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-methylbutyl)-8-(difluormethyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

60 mg (0.103 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLVI werden analog zu Beispiel B-IL umgesetzt. Es werden 41 mg (66% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = -0.17 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.91 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.02 (d, 6H), 1.19-1.36 (m, 2H), 1.06 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 5.11 (dd, 1H), 5.58 (br. s, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 10.34 (s, 1H) ppm.

10

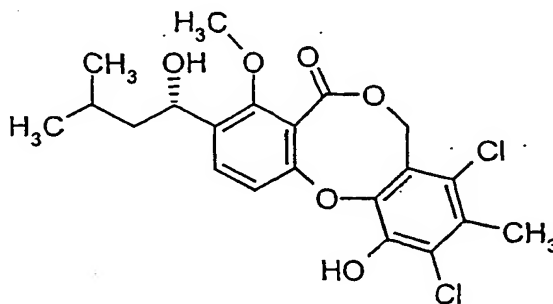
MS (DCI): m/z = 624 (M+ NH₄)⁺

HPLC (Methode 8): R_t = 8.97 min.

15

Beispiel B-LI

8,10-Dichlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



- 197 -

1.5 g (4.03 mmol) Penicillide werden in 30 ml Ethanol/Wasser (1:1) vorgelegt, mit 1.18 g (8.86 mmol) N-Chlorsuccinimid und 1.83 g (7.81 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat versetzt, und übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 5:1). Es werden 1.23 g (69% d.Th.) Produkt erhalten.

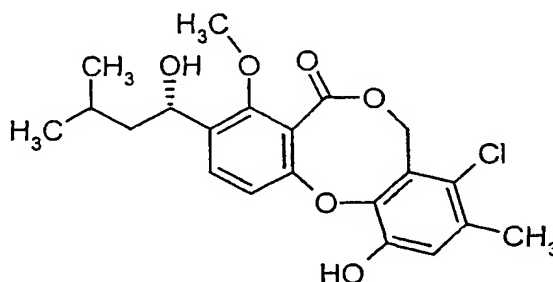
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.44-1.86 (m, 3H), 2.00 (br. s, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.41 (q, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 464 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.07 min.

Beispiel B-LII

8-Chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



2.25 g (6.04 mmol) Penicillide werden in 45 ml Ethanol/Wasser (1:1) vorgelegt, mit 847 mg (6.34 mmol) N-Chlorsuccinimid und 1.58 g (5.86 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat versetzt, und übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 3:1). Es werden 2.21 g (75% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.86 (m, 3H), 2.04 (br. s, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.35-5.48 (m, 2H), 6.05 (br. s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

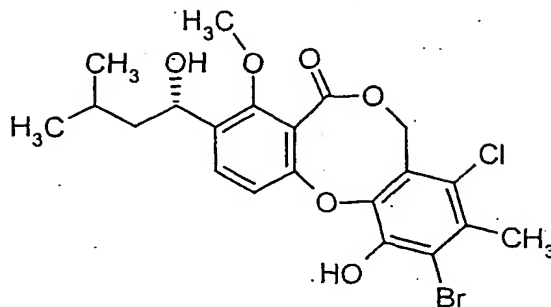
MS (ESIpos): m/z = 429 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 4.86 min.

Beispiel B-LIII

10-Brom-8-chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 199 -



320 mg (0.47 ml, 4.42 mmol) tert.-Butylamin werden in 20 ml Toluol gelöst und diese Lösung auf -30°C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 5 Minuten wird eine Lösung von 1.41 g (0.46 ml, 8.85 mmol) Brom in 25 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Dann wird auf -78°C abgekühlt und eine Lösung der Verbindung aus Beispiel B-LII in 25 ml Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wird unter kräftigem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt und 4-5 Stunden stehen gelassen. Der Ansatz wird mit 1 M Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch getrennt (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 3:1) und anschließend über präparative HPLC weiter aufgereinigt. Man erhält 791 mg (88% Reinheit, 39% d.Th.) Produkt.

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

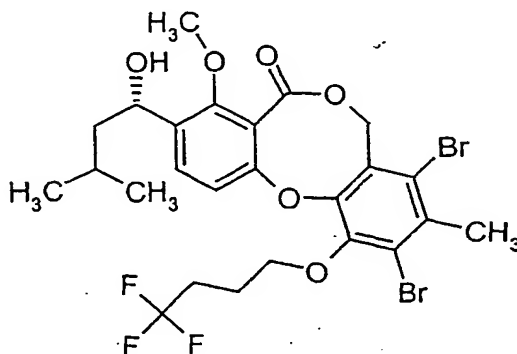
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (m, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.62 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): $m/z = 503$ ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.97$ min.

Ausführungsbeispiele:Beispiel B-1

8,10-Dibrom-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-(4,4,4-
 5 trifluorbutoxy)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



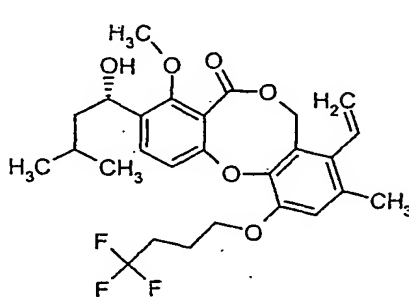
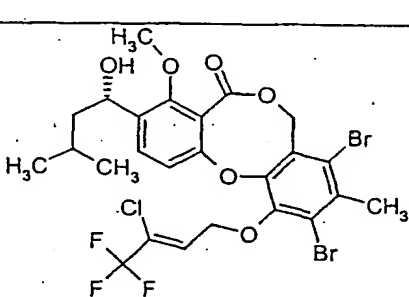
Unter Argon werden 1.06 g (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-I in 14 ml
 Dimethylformamid gelöst und mit 780 mg (2.4 mmol) Cäsiumcarbonat und 480 mg
 10 (2.4 mmol) 1-Brom-4,4,4-trifluorbutan versetzt. Das Reaktionsgefäß wird sofort
 verschlossen und die Mischung bei 60°C gerührt. Nach einer Stunde wird der Ansatz
 abgekühlt und langsam in eiskalte 0.15 N Salzsäure eingerührt; dabei fällt das
 Produkt aus. Nach 20 Stunden wird der Niederschlag abgesaugt und einmal mit
 Wasser nachgewaschen. Der Feststoff wird in Dichlormethan aufgenommen, über
 15 Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über eine
 Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat
 20:1 → 6:1). Es werden 906 mg (71% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.52-1.81 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 2.07-
 2.14 (m, 2H), 2.39-2.52 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 5.05-5.13 (m,
 20 1H), 5.42 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 658 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 6.15 min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

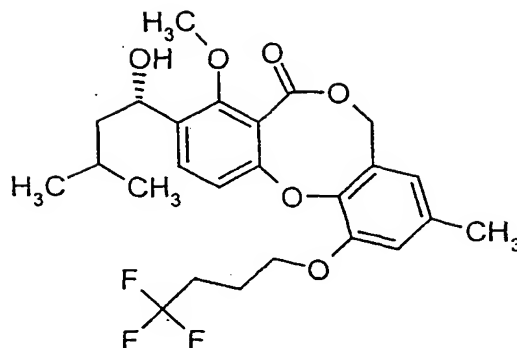
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.91 (t, 6H), 1.39-1.76 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.14 (t, 3H), 2.27-2.39 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 4.87 (dd, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.47 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.51 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.44 min.
3		MS (EIpos): m/z = 672/674 [M] ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.25 min.

5

Beispiel B-4

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-(4,4,4-trifluorobutoxy)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 202 -



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 11 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten werden 77 mg (0.40 mmol) 1-Brom-4,4,4-trifluorbutan und eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid zugegeben, und über Nacht auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 1.5 ml Wasser versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und über eine Extrelut NT 3-Kartusche filtriert. Die Kartusche wird dreimal mit je 5 ml Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 93 mg (60% d.Th.) Produkt erhalten.

R_f = 0.39 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.43-1.81 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

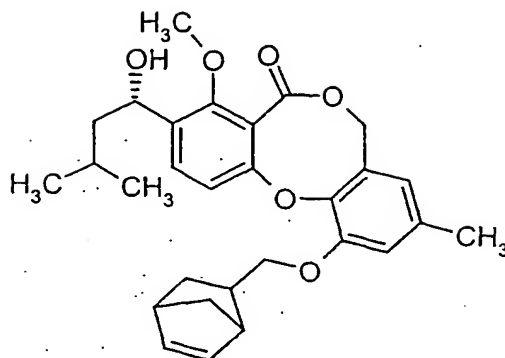
MS (DCI): m/z = 505 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.99 min.

Beispiel B-5

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-(bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethoxy)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 203 -



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Dimethylformamid gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 11 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 15 Minuten werden 77 mg (0.40 mmol) 5-Chlormethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-en, eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid sowie 2 Tropfen 18-Krone-6 zugegeben. Anschließend wird 36 Stunden auf 100°C erhitzt. Es werden weitere 57 mg (0.4 mmol) 5-Chlormethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-en hinzugefügt und weitere 16 h bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Solvens befreit. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 28 mg (21% d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.16$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

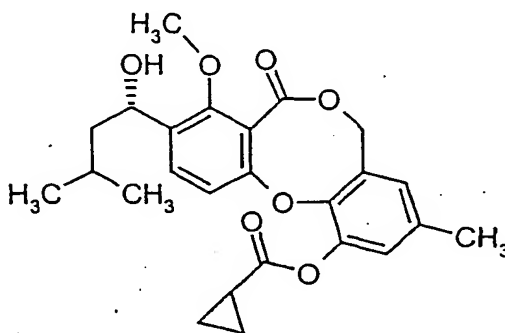
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (dd, 6H), 1.30-1.56 (m, 4H), 1.66-1.87 (m, 2H), 1.91-2.07 (m, 2H), 2.26+2.27 (2s, 3H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.89 (br. s, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.60-3.83 (m, 1H), 3.93-4.16 (m, 4H), 5.05-5.16 (m, 4H), 6.00-6.23 (m, 2H), 6.42+6.43 (2s, 1H), 6.73+6.82 (2s, 1H), 6.98+7.01 (2d, 1H), 7.58+7.60 (2d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 501$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.73$ min.

Beispiel B-6

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl cyclopropanecarboxylat



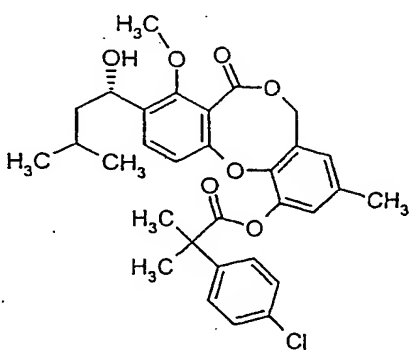
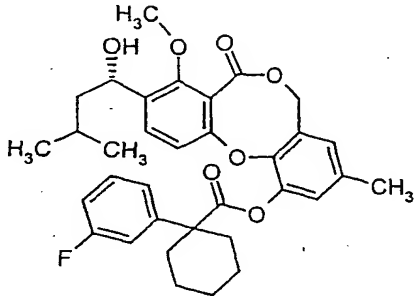
Unter Argon werden 150 mg (0.40 mmol) Penicillide in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 24 mg (0.60 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Nach 5 Minuten werden 50 mg (0.48 mmol) Cyclopropanecarbonsäurechlorid zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit 1.5 ml Wasser versetzt. Es wird über eine Extrelutkartusche filtriert, mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 3:1). Es werden 141 mg (79% d.Th.) Produkt erhalten.

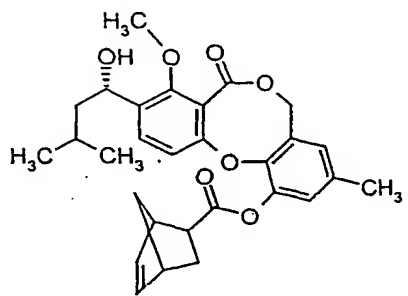
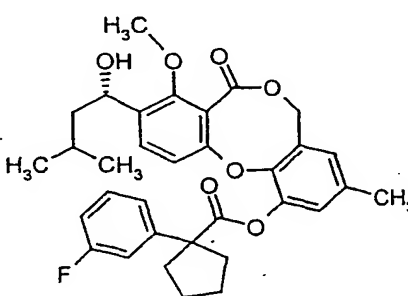
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.02-1.08 (m, 2H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.65-2.06 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

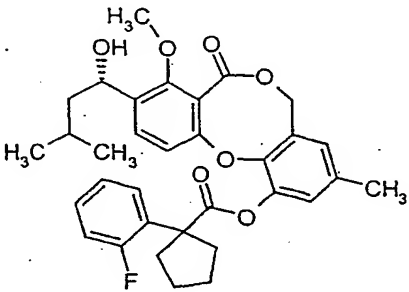
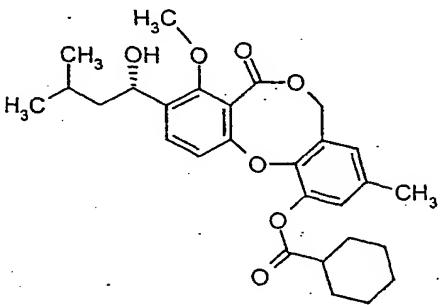
MS (ESIpos): m/z = 463 (M+Na)⁺

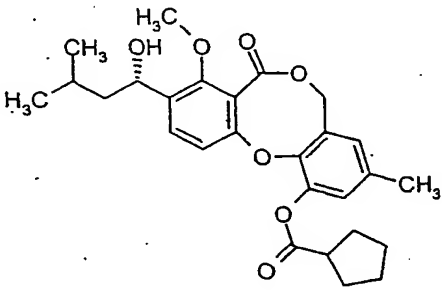
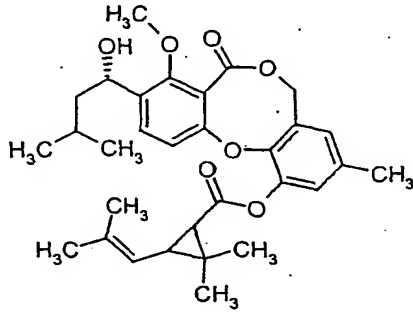
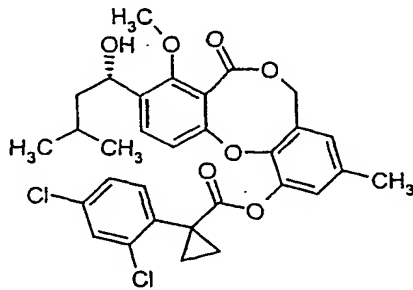
HPLC (Methode 1): R_t = 5.01 min.

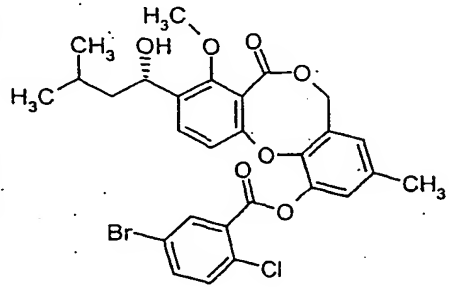
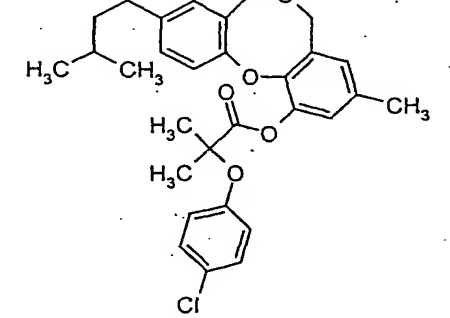
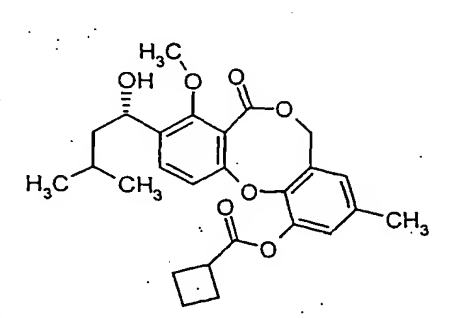
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

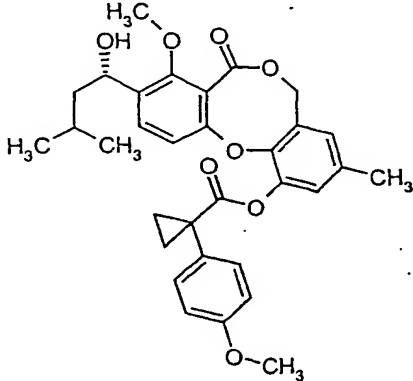
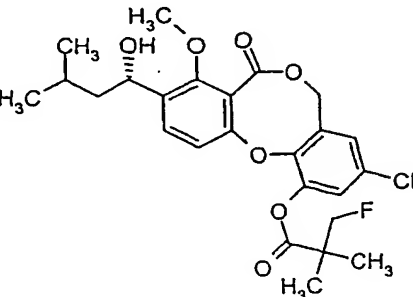
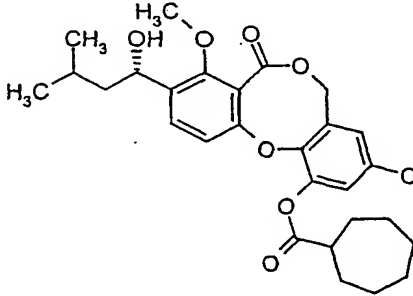
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
7		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.82 (m, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.91 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.53 (d, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.49 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 575 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.55 min.
8		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.92 (m, 12H), 2.23 (s, 3H), 2.61-2.72 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.65-6.70 (m, 3H), 6.87-6.94 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.49 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 599 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.72 min.

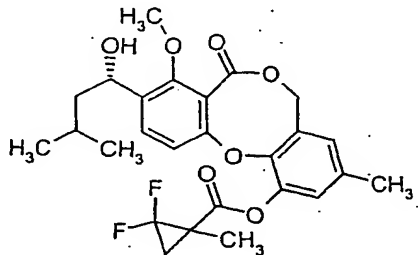
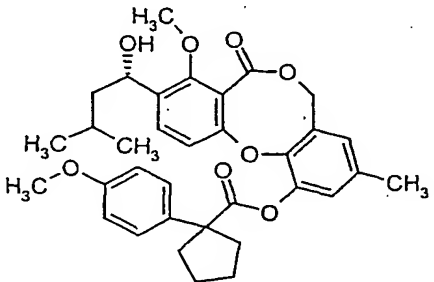
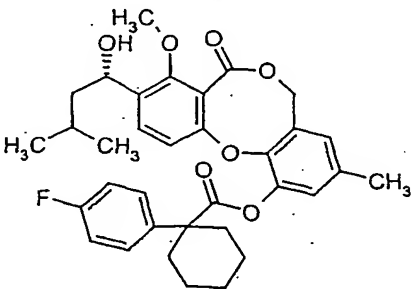
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
9		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.35-2.09 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.05-6.25 (m, 2H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 515 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.29 min.
10		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.42-2.07 (m, 10H), 2.22 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.50 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 585 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.58 min.

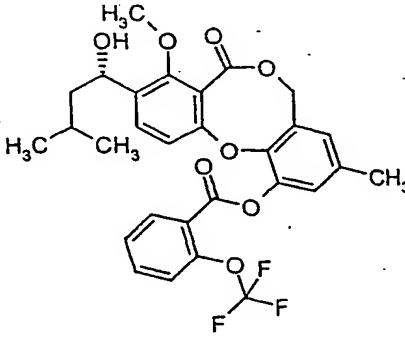
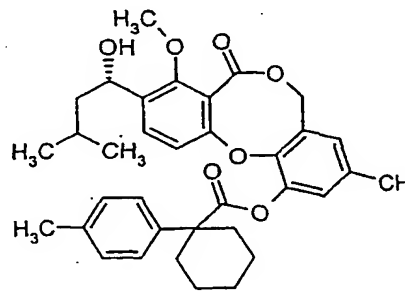
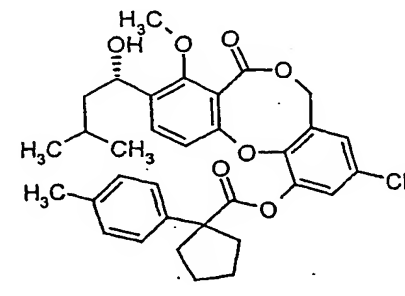
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
11		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.93 (m, 7H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.67-2.79 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.02-7.18 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.43 (dt, 1H), 7.53 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 585 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.52 min.
12		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.25-2.12 (m, 14H), 2.27 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 505 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.40 min.

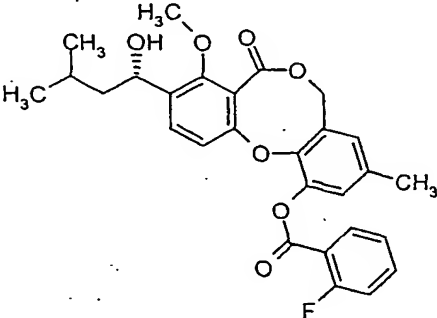
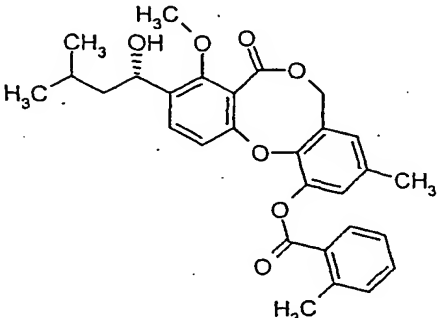
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
13		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.91 (m, 8H), 2.04 (q, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.06-5.10 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 491 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.21 min.
14		¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.90 (m, 6H), 1.08-2.18 (m, 18H), 2.25 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.89 (quintett, 1H), 5.10-5.22 (m, 3H), 6.80-7.12 (m, 3H), 7.60 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 545 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.58 min.
15		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.25-2.00 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.53 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 608 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.81 min.

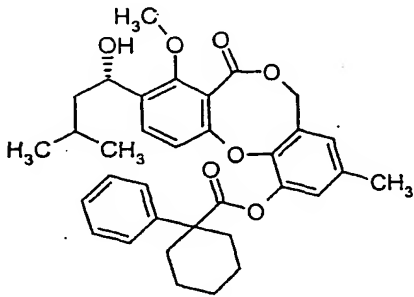
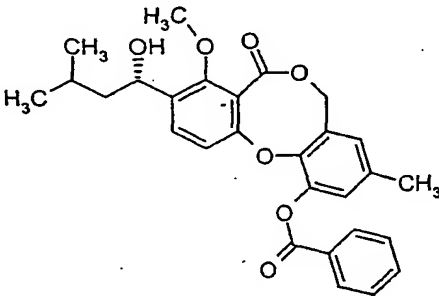
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
16		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (m, 6H), 1.42-1.95 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.82 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 608 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.49 min.
17		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.91 (m, 4H), 1.77 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.05 (dd, 4H), 7.50 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 591 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.21 min.
18		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.65-2.14 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.56 (m, 4H), 3.46 (quintett, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 477 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.63 min.

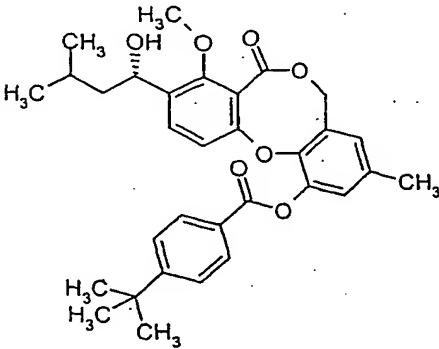
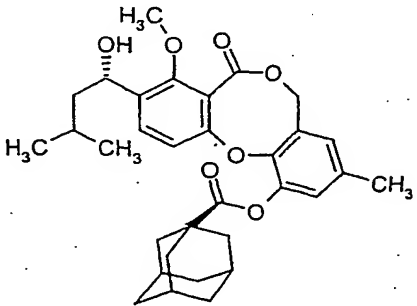
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
19		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.25-1.84 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.52-3.69 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.69 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.53 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 569 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.36 min.
20		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (m, 6H), 1.27-1.76 (m, 4H), 1.42 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 497 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.12 min.
21		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (m, 6H), 1.43-1.95 (m, 13H), 2.06 (d, 1H), 1.98-2.20 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.82 (sep., 1H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 519 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.70 min.

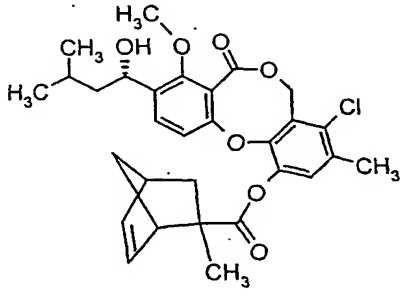
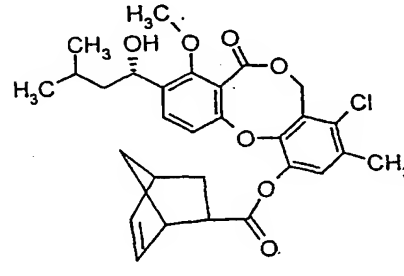
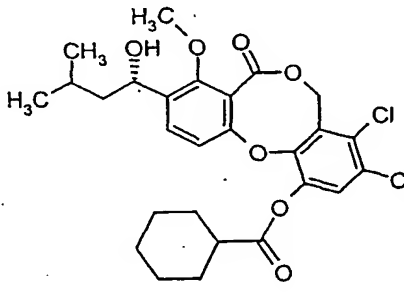
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
22		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.45-1.80 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 513 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.16 min.
23		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.10-2.08 (m, 12H), 2.22 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.00-5.12 (m, 3H), 6.53 (d, 1H), 6.69-6.73 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 597 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.69 min.
24		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.15-1.98 (m, 12H), 2.23 (s, 3H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.00-5.12 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.99 (t, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 599 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.71 min.

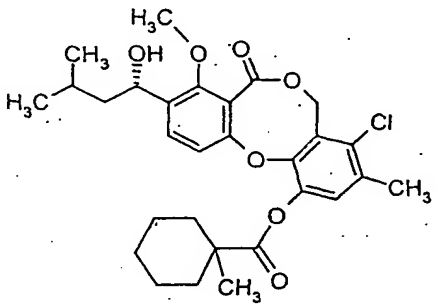
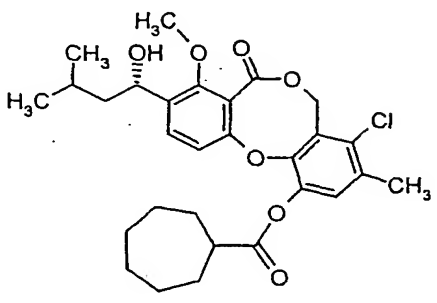
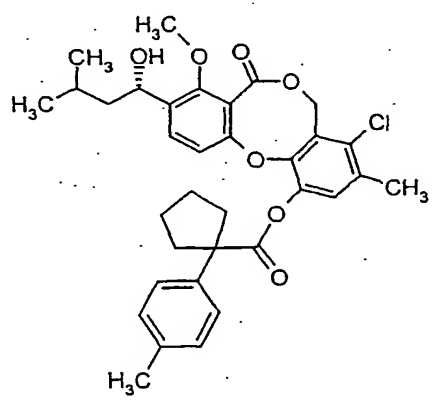
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
25		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (m, 6H), 1.43-1.78 (m, 3H), 1.90 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.80 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.09 (br. s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 583 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.18 min.
26		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.25-1.91 (m, 12H), 2.22 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.41-7.46 (m, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 595 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.68 min.
27		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.43-2.07 (m, 10H), 2.21 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.46 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 581 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.51 min.

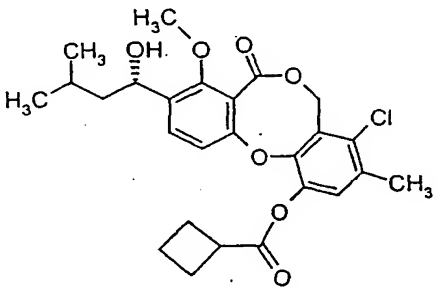
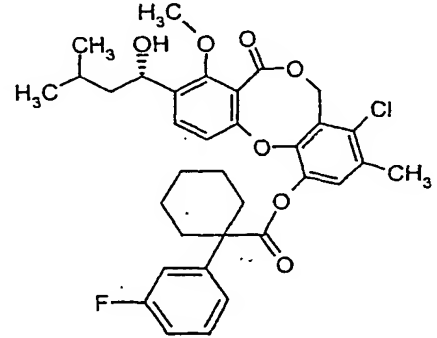
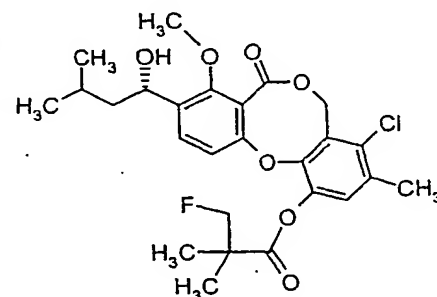
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
28		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (q, 6H), 1.39-1.90 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.18-7.32 (m, 2H), 7.55-7.70 (m, 2H), 8.11-8.19 (m, 1H) ppm. LC-MS (Methode 3): R_t = 4.74 min. MS (ESIpos): m/z = 517 (M+Na) ⁺
29		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (q, 6H), 1.39-1.83 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.19-8.26 (m, 1H) ppm. LC-MS (Methode 3): R_t = 4.99 min. MS (ESIpos): m/z = 513 (M+Na) ⁺

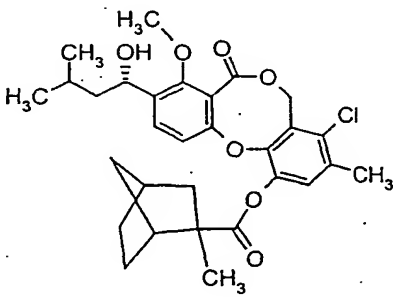
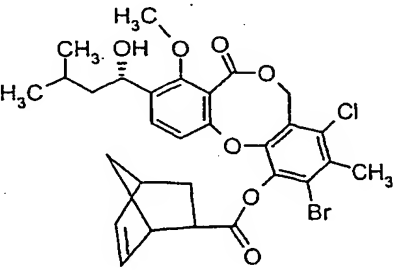
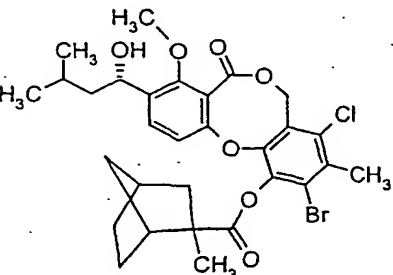
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
30		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.25-1.90 (m, 12H), 2.22 (s, 3H), 2.63-2.74 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.61-6.68 (m, 3H), 7.17-7.36 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H) ppm. LC-MS (Methode 3): R_t = 5.43 min. MS (ESIpos): m/z = 581 (M+Na) ⁺ MS (ESIpos): m/z = 559 (M+H) ⁺
31		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (q, 6H), 1.25-1.82 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.49-7.69 (m, 4H), 8.23-8.28 (m, 2H) ppm. LC-MS (Methode 3): R_t = 4.81 min. MS (ESIpos): m/z = 499 (M+Na) ⁺

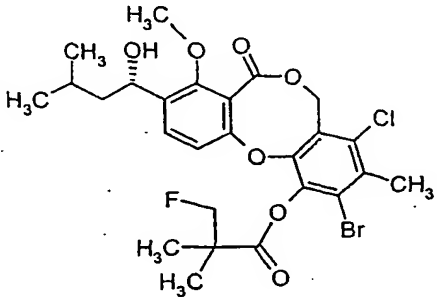
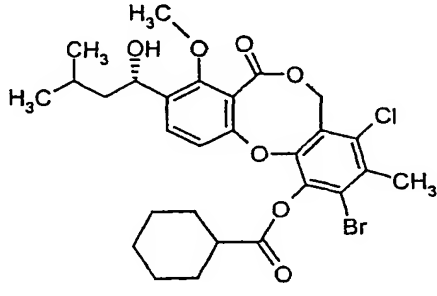
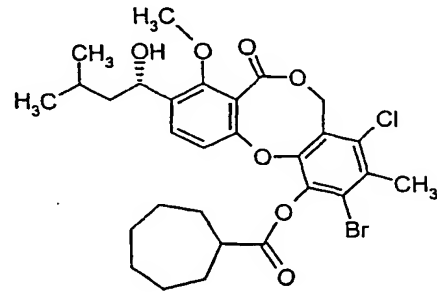
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
32		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (q, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.25-1.82 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.03- 5.12 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 4H), 8.18 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 3): R _t = 5.46 min MS (ESIpos): m/z = 515 (M-OH) ⁺
33		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.40-1.75 (m, 2H), 1.76 (s, 8H), 2.09 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.00- 5.15 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 3): R _t = 5.59 min. MS (ESIpos): m/z = 517 (M-OH) ⁺

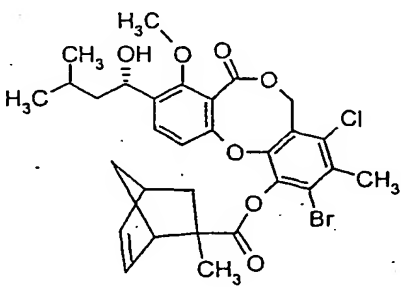
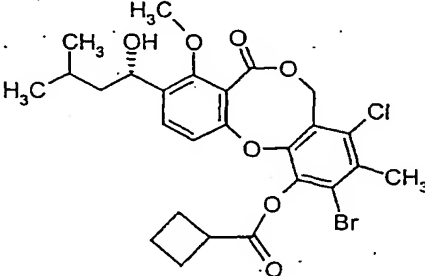
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
34		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.42-1.80 (m, 10H), 2.31 (2s, 3H), 2.91-3.21 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.10-6.21 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 558 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.6, 5.7 min.
35		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.42-1.80 (m, 8H), 2.31 (2s, 3H), 2.91-3.21 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.02-6.25 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 549 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.4 min.
36		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.21-2.28 (m, 14H), 2.31 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 534 (M+ NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.6 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
37		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.21-2.28 (m, 17H), 2.31 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 548 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.7 min.
38		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.21-2.28 (m, 16H), 2.31 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.02 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 548 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.7 min.
39		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.41-2.10 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.48 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 615 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.0 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
40		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.21-2.28 (m, 10H), 2.31 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 506 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.3 min
41		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.20-1.89 (m, 12H), 2.29 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 3H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 633 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.2 min
42		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.29-1.90 (m, 10H), 2.31 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.02 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 531 (M+Na) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
43		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.19-1.89 (m, 17H), 1.95 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.75 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 565 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.9 min
44		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.39-2.66 (m, 11H), 3.00 (m, 1H), 3.32-3.52 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 6.08-6.21 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 622 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.0, 6.1 min.
45		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.20-1.90 (m, 12H), 2.30-2.83 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 638 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.52, 6.60 min.

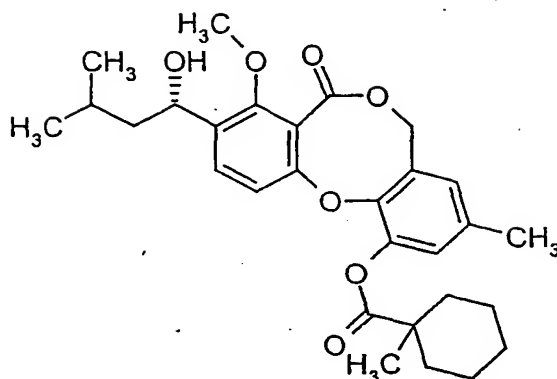
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
46		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.63-1.88 (m, 3H), 1.90 (d, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 604 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.3 min.
47		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.40-1.88 (m, 13H), 1.90 (d, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 612 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.3 min.
48		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.47-2.00 (m, 16H), 2.52 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 631 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.4 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
49		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.18-1.79 (m, 11H), 2.52 (s, 3H), 2.62-2.80 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.16 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 637 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.8 min.
50		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.61-2.49 (m, 9H), 2.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 584 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.4 min.

Beispiel B-51

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-
[1,5]-dioxocin-1-yl 1-methylcyclohexancarboxylat

- 222 -



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 60 µl (0.40 mmol) 1,8-Diazäbicyclo[5.4.0]undec-7-en und 65 mg (0.40 mmol) 1-Methylcyclohexancarbonsäurechlorid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt.
 5 Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 1 ml Wasser und 5 Tropfen 1 N Salzsäure versetzt, mit 5 ml Ethylacetat verdünnt und über eine Extraktkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 40 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 97 mg (73% d.Th.) Produkt erhalten.

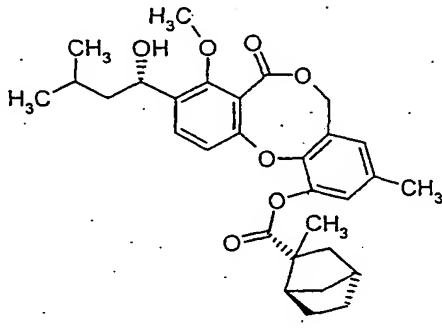
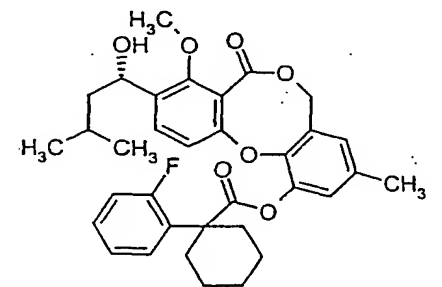
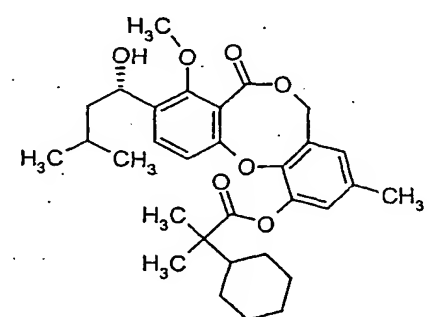
10 $R_f = 0.51$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

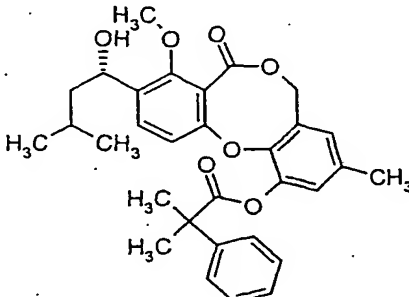
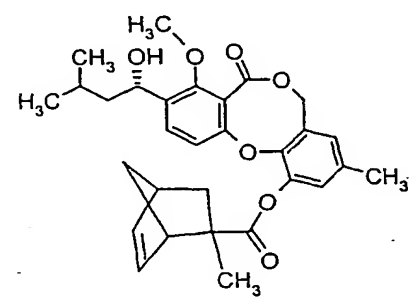
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (t, 6H), 1.25-1.84 (m, 14H), 1.90-1.96 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

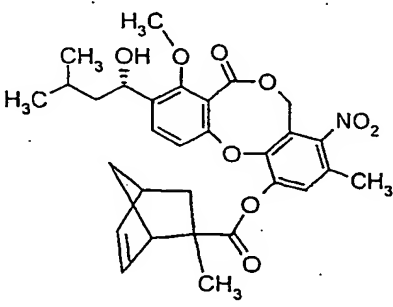
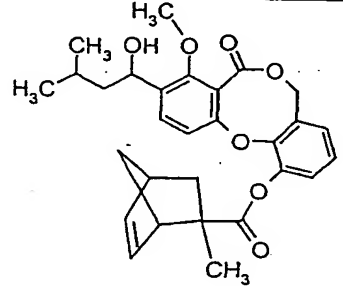
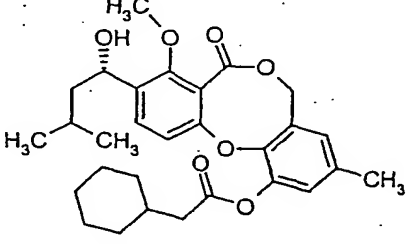
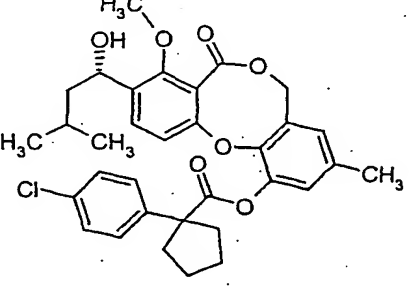
MS (ESIpos): $m/z = 519$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

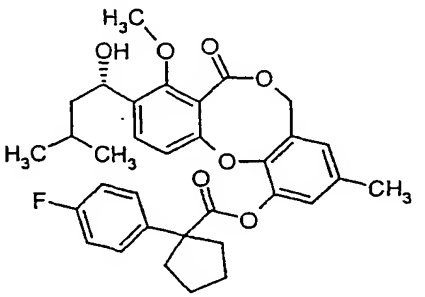
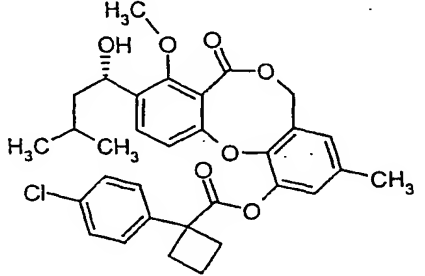
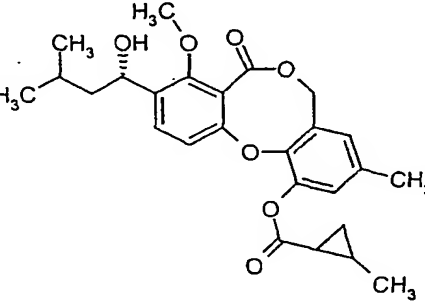
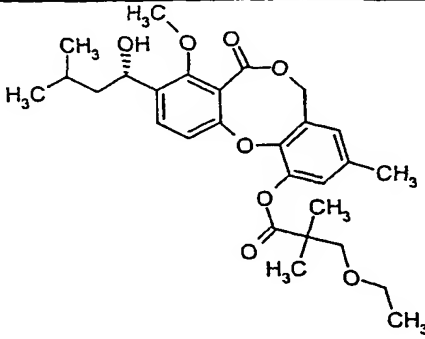
15

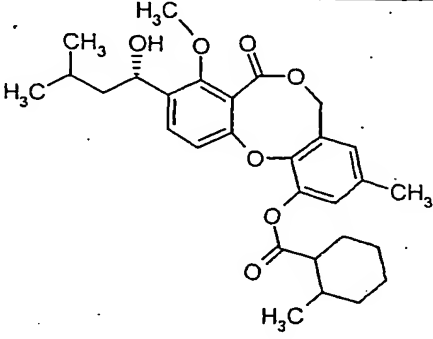
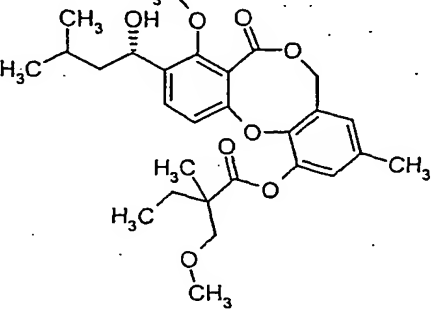
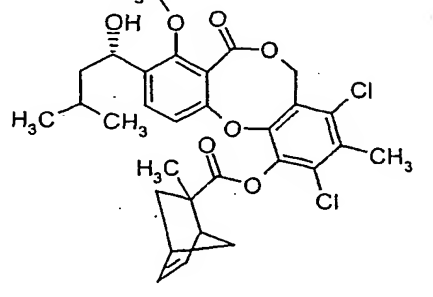
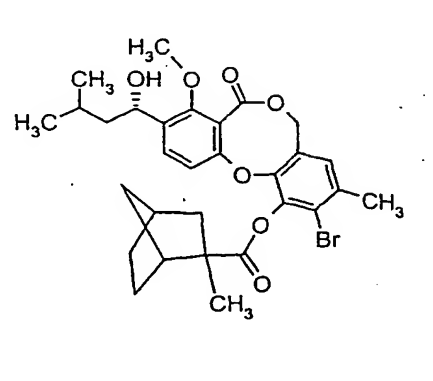
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

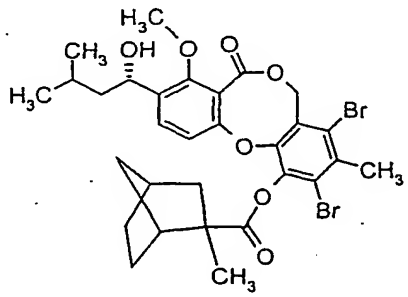
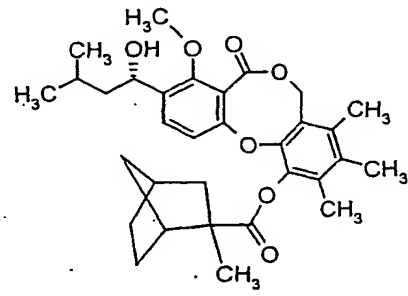
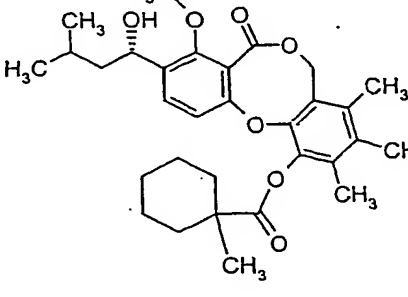
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
52		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.14-1.60 (m, 12H), 1.64-1.96 (m, 4H), 2.27 (s, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 530 (M+H) ⁺
53		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.38-2.07 (m, 12H), 2.25 (s, 3H), 2.54 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 2H) ppm. HPLC (Methode 2): R _t = 5.64 min.
54		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.07-1.25 (m, 5H), 1.28 (s, 6H), 1.44-1.93 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 546 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.00 min.

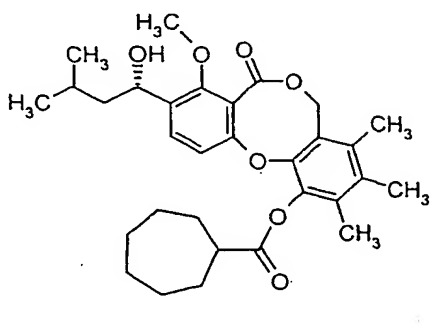
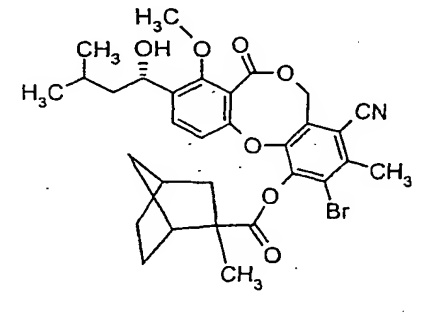
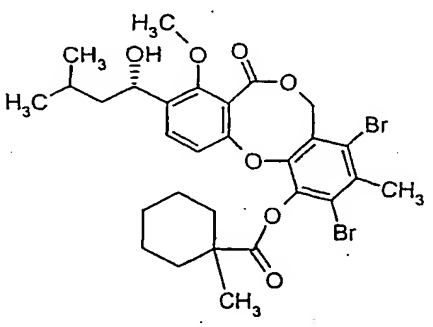
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
55		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.95 (m, 4H), 1.76 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.66-6.69 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 3H) ppm. MS (DCI): m/z = 536 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.45 min.
56		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.33+1.67 (2s, 3H), 1.45-1.88 (m, 6H), 1.92 (br. s, 1H), 2.26+2.28 (2s, 3H), 2.62+2.10 (2dd, 1H), 2.90+3.0 (2s, 1H), 3.28+3.49 (2s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.13 (m, 3H), 6.11-6.22 (m, 1H), 6.24-6.33 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.82-6.97 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 529 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.54, 5.61 min.

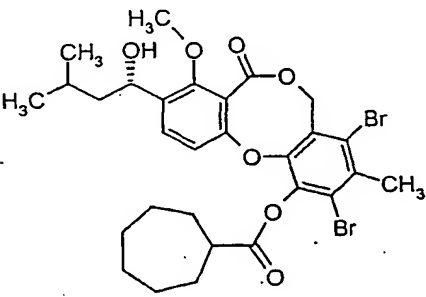
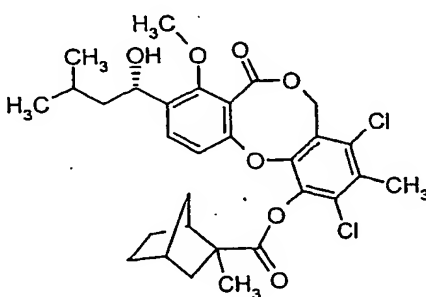
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
57		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.92 (t, 6H), 1.20-1.85 (m, 9H), 1.90 (br. s, 1H), 2.25 (dd, 3H), 2.52+2.01 (2dd, 1H), 2.72-2.87 (m, 1H), 2.85-3.19 (m, 1H), 3.89+3.91 (2s, 3H), 4.93-5.08 (m, 3H), 6.02-6.26 (m, 2H), 6.80-7.02 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 574 (M+Na) ⁺
58		R _f (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) = 0.25 HPLC (Methode 1): R _t = 5.41, 5.47 min.
59		LC-MS (Methode 3): R _t = 5.36 min. MS (ESIpos): m/z = 497 (M+H) ⁺
60		LC-MS (Methode 3): R _t = 5.60 min. MS (ESIpos): m/z = 579 (M+H) ⁺

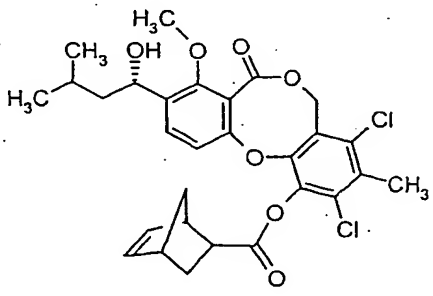
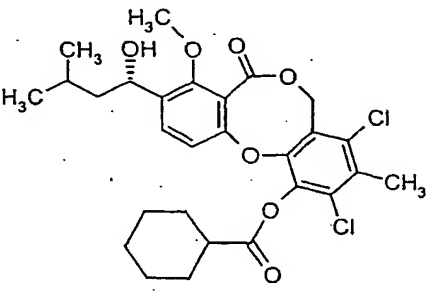
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
61		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.44-2.06 (m, 10H), 2.22 (s, 3H), 2.80-2.92 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.00-5.12 (m, 3H), 6.55 (d, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.99 (t, 2H), 7.45-7.49 (m, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 585 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.44 min.
62		LC-MS (Methode 3): R _t = 5.45 min. MS (ESIpos): m/z = 565 (M+H) ⁺
63		LC-MS (Methode 3): R _t = 4.83 min. MS (ESIpos): m/z = 455 (M+H) ⁺
64		LC-MS (Methode 3): R _t = 5.04 min. MS (ESIpos): m/z = 501 (M+H) ⁺

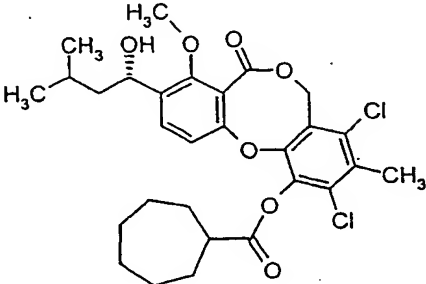
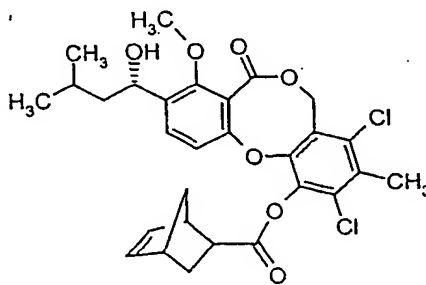
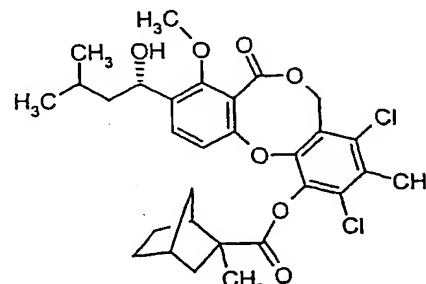
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
65		<p>LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.40$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 497 (M+H)^+$</p>
66		<p>LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.00$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 501 (M+H)^+$</p>
67		<p>MS (DCI): $m/z = 593 (M+NH_4)^+$</p> <p>HPLC (Methode 1): $R_t = 6.16, 6.31$ min.</p>
68		<p>1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):</p> <p>$\delta = 0.98$ (dd, 6H), 1.10-1.89 (m, 13H), 2.02 (br. s, 1H), 2.20-2.85 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.11 (m, 3H), 6.84 (br. s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.</p> <p>MS (DCI): $m/z = 606 (M+NH_4)^+$</p>

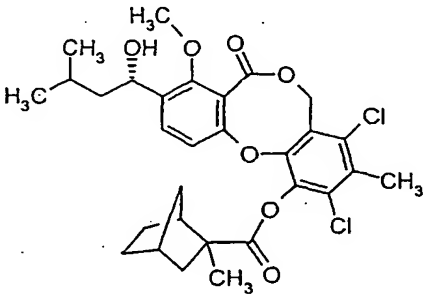
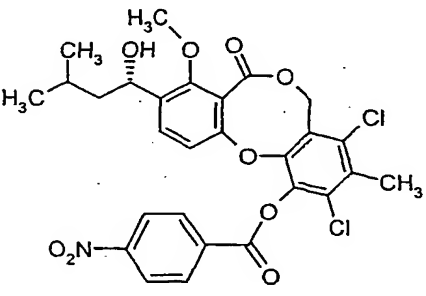
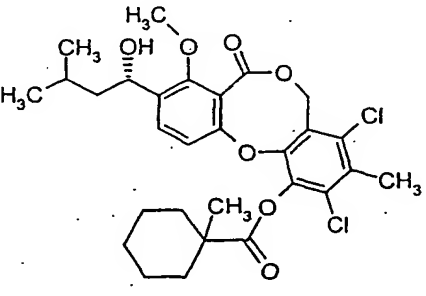
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
69		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.10-1.98 (m, 14H), 2.20-2.85 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.03-5.15 (m, 1H), 5.33-5.48 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. HPLC (Methode 2): R_t = 6.48, 6.57 min.
70		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.05-1.88 (m, 14H), 2.01-2.80 (m, 12H), 3.99 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.15-5.31 (m, 2H), 6.95+6.92 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 554 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.95 min.
71		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 12H), 2.01-2.80 (m, 14H), 3.99 (s, 3H), 5.04 (m, 1H), 5.30 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 542 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.88 min.

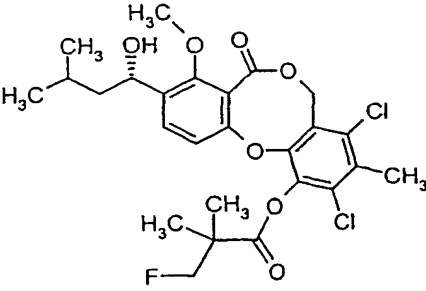
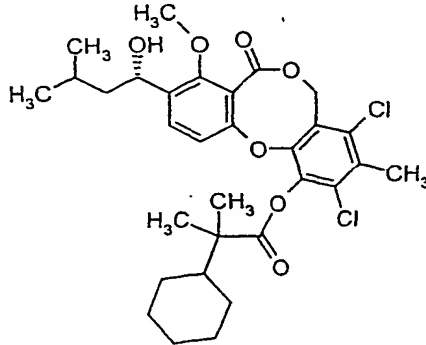
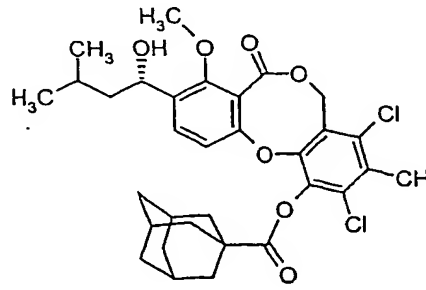
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
72		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.21-2.28 (m, 25H), 2.84 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.22 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 542 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.90 min.
73		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.10-1.97 (m, 14H), 2.26-2.82 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.37 (m, 2H), 6.90+6.95 (d, 1H), 7.63 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 629/631 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.98, 6.05 min.
74		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.10-1.97 (m, 14H), 2.26-2.82 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.37 (m, 2H), 6.90+6.95 (d, 1H), 7.63 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 629/631 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.98, 6.05 min.

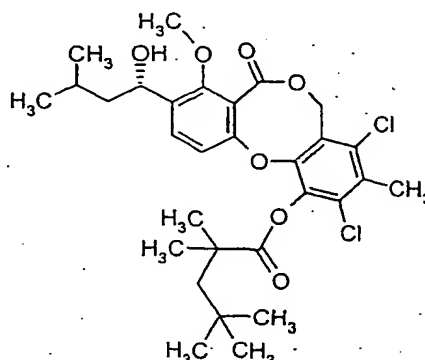
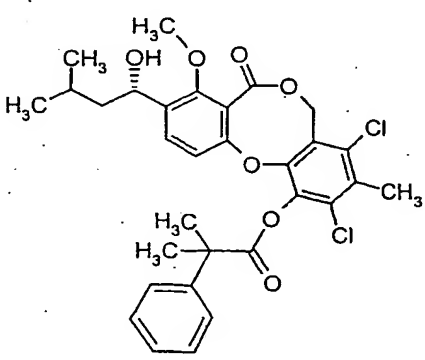
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
75		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-2.04 (m, 14H), 2.13-2.27 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.43 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 672 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.57 min.
76		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.12-1.88 (m, 13H), 1.92 (br. s, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.50-2.61/2.76-2.81 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.30-5.51 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 577 (M) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.52, 6.64 min.

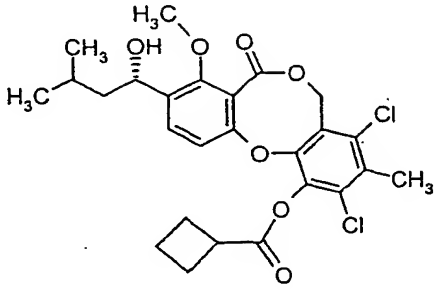
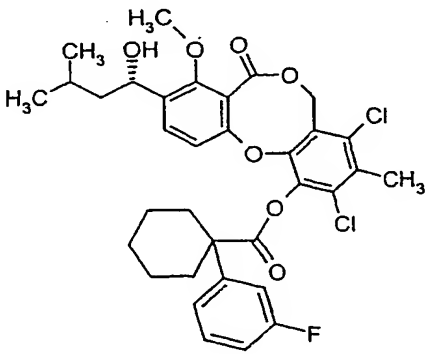
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
77		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.35-1.90 (m, 6H), 1.95 (d, 1H), 2.01-2.16 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.98 (br. s, 1H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.48 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.16 (m, 1H), 5.33-5.50 (m, 2H), 6.03-6.12 (m, 1H), 6.18-6.26 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 583 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.96 min.
78		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.25-1.90 (m, 11H), 1.93 (d, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.53-2.82 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.15 (m, 1H), 5.30-5.51 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 573 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 6.20 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
79		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.36-2.07 (m, 12H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.80-2.96 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (dd, 1H), 5.29-5.51 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 587 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.68 min.
80		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.39-1.88 (m, 5H), 1.93 (d, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.59-2.70 (m, 1H), 3.01 (br. s, 1H), 3.37 (br. s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.18 (m, 1H), 5.35-5.48 (br. s, 2H), 6.13-6.25 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 583 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.08 min.
81		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.17-1.88 (m, 13H), 1.92 (br. s, 1H), 2.21 (d, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.30-5.51 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
82		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.08 (dd, 1H), 1.16-1.35 (m, 3H), 1.42-1.88 (m, 10H), 2.30 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (dd, 1H), 5.30- 5.51 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.
83		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.40-1.86 (m, 3H), 1.91 (br. s, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.38-5.53 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.35-8.49 (m, 4H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 607 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.73 min.
84		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.25-1.89 (m, 14H), 1.92 (d, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.29-5.51 (br. s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 582 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.48 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
85		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.45-1.88 (m, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.90 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.51 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.30-5.49 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 560 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.63 min.
86		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.05-1.36 (m, 11H), 1.43-1.92 (m, 10H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.30-5.48 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 610 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 7.18 min.
87		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.43-1.88 (m, 10H), 1.91 (br. s, 1H), 2.08-2.18 (m, 9H), 2.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (dd, 1H), 5.29-5.49 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 620 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 7.23 min.

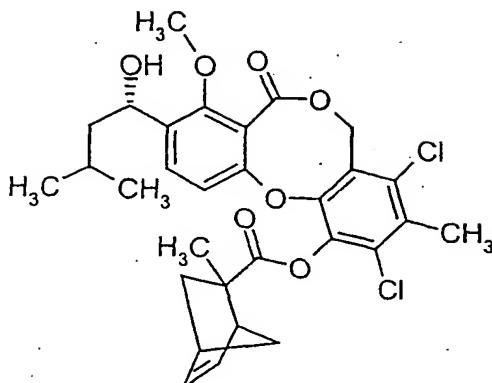
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
88		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.46-1.88 (m, 5H), 1.48 (s, 6H), 1.92 (br. s, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.12 (m, 1H), 5.30- 5.47 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 598 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.82 min.
89		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.88 (m, 9H), 1.92 (br. s, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.37 (dd, 2H), 6.55 (d, 1H), 7.18- 7.32 (m, 3H), 7.46-7.53 (m, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 604 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.02 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
90		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.87 (m, 3H), 1.91 (br. s, 1H), 2.01-2.16 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.49-2.62 (m, 2H), 3.54 (quintett, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.39 (dd, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 540 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.79 min.
91		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.28-2.01 (m, 12H), 2.40 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.11 (m, 1H), 5.33 (dd, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.79-6.89 (m, 1H), 7.18-7.37 (m, 3H), 7.49 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 662 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.63 min.

Beispiel B-92 und Beispiel B-93

2,4-Dichlor-9-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-
5 dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl 2-methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat
(Diastereomer I und II)

- 237 -



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-51 aus 73 mg (165 μ mol) der Verbindung aus Beispiel B-LI. Das erhaltene Diastereomerengemisch wird nach Vorreinigung über eine Extrelut-/Kieselgelkartusche chromatographisch getrennt
 5 [Säule: Kromasil 100 C18, 5 μ M, 20 mm x 250 mm; Eluent: Wasser/Acetonitril 20:80; Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm]. Es werden 32 mg (33% d.Th.) des reinen Diastereomers I (*Beispiel B-92*) sowie 33 mg (34% d.Th.) des reinen Diastereomers II (*Beispiel B-93*) erhalten, deren Konfiguration nicht bestimmt wurde.

10 Diastereomer I:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.92-1.03 (m, 6H), 1.45-1.90 (m, 10H), 2.07-2.32 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.55-3.04 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.06-5.58 (m, 3H), 6.10-6.39 (m, 2H), 6.83-6.91 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 1H) ppm.

R_t = 8.63 min. [Säule: Kromasil 100 C18, 5 μ M, 4 mm x 250 mm; Eluent: Wasser/Acetonitril 20:80; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm].
 15

Diastereomer II:

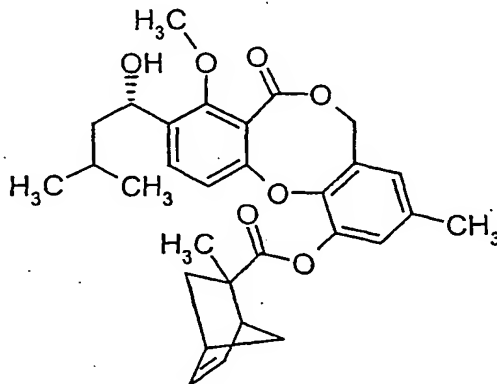
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.96-1.00 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.47-1.88 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 3.33 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (dd, 1H), 5.22-5.58 (m, 2H), 6.14-6.17 (m, 1H), 6.28-6.31 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.
 20

R_t = 9.78 min. [Säule: Kromasil 100 C18, 5 μ M, 4 mm x 250 mm; Eluent: Wasser/Acetonitril 20:80; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm].

Beispiel B-94 und Beispiel B-95

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 2-methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat
(Diastereomer I und II)

5



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-51 aus 120 mg (320 μ mol) Penicillide. Der Rückstand nach Aufarbeitung wird über präparative HPLC vorgereinigt. Das erhaltene Diastereomerenmisch (= Beispiel B-56) wird chromatographisch
10 getrennt [Säule: Kromasil, 20 mm x 250 mm; Eluent: Wasser/Acetonitril 30:70; Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm]. Es werden 5 mg (3% d.Th.) des reinen Diastereomers I (*Beispiel B-94*) sowie 13 mg (8% d.Th.) des reinen Diastereomers II (*Beispiel B-95*) erhalten, deren Konfiguration nicht bestimmt wurde.

15 **Diastereomer I:**

R_t = 12.63 min. [Säule: Kromasil; Eluent: Wasser/Acetonitril 35:65; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm].

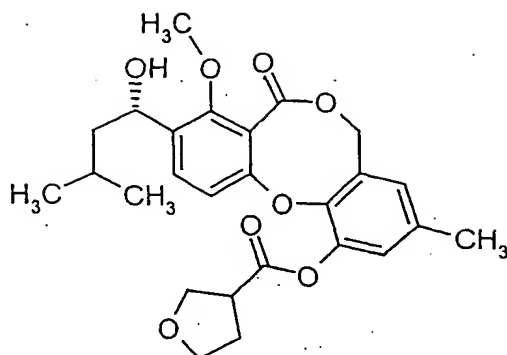
Diastereomer II:

R_t = 11.32 min. [Säule: Kromasil; Eluent: Wasser/Acetonitril 35:65; Fluss: 1 ml/min;
20 Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm].

Beispiel B-96 und Beispiel B-97

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl tetrahydro-3-furancarboxylat

(Diastereomer I und II)



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-51 aus 100 mg (270 μ mol) Penicillide.
 5 Das erhaltene Diastereomerengemisch wird nach einer Vorreinigung über präparative HPLC chromatographisch getrennt [Säule: Daicel Chiralpak AD, 20 mm x 250 mm; Eluent: Isohexan/Ethanol 85:15; Fluss: 15 ml/min; Temperatur: 30°C; Detektion: 220 nm]. Es werden 26 mg (20% d.Th.) des reinen Diastereomers I (*Beispiel B-96*) sowie 28 mg (22% d.Th.) des reinen Diastereomers II (*Beispiel B-97*) erhalten, deren
 10 Konfiguration nicht bestimmt wurde.

Diastereomerengemisch:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 2H),
 1.95 (d, 1H), 2.22-2.47 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.83-3.99 (m, 2H),
 3.97 (s, 3H), 4.08-4.21 (m, 2H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.94
 15 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 488 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Diastereomer I:

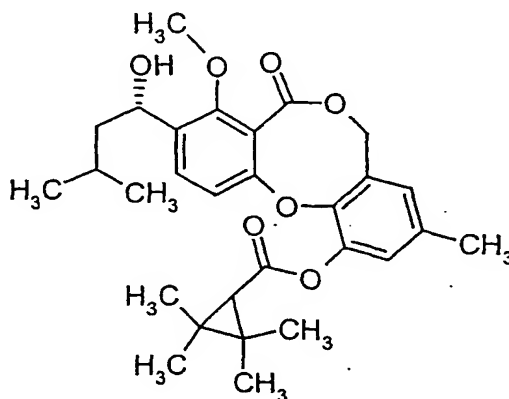
R_t = 14.41 min. [Säule: Daicel Chiralpak; Eluent: Isohexan/Ethanol 85:15; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 220 nm].

Diastereomer II:

R_t = 16.79 min. [Säule: Daicel Chiralpak; Eluent: Isohexan/Ethanol 85:15; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 220 nm].

Beispiel B-98

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 2,2,3,3-tetramethylcyclopropanecarboxylat



5

10

15

20

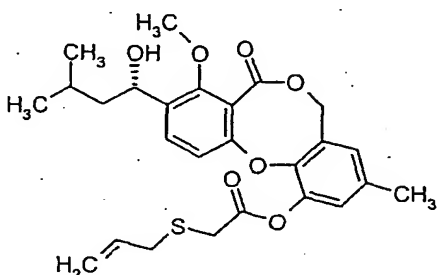
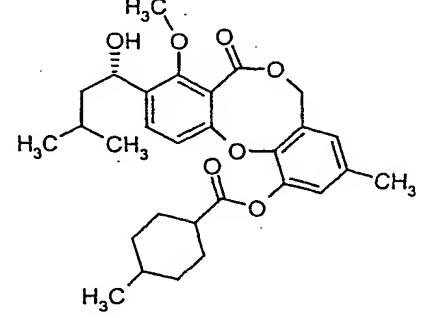
Unter Argon werden 172 mg (1.21 mmol) 2,2,3,3-Tetramethylcyclopropanecarbonsäure in 2 ml Dichlormethan und einer katalytischen Menge Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 0.14 ml (1.61 mmol) Oxalylchlorid zugetropft (gegebenenfalls unter Kühlung) und eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt. In einem zweiten Kolben werden unter Argon 150 mg (0.40 mmol) Penicillide in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C portionsweise mit 19 mg (0.48 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten wird das Reaktionsgemisch zum vorbereiteten Säurechlorid gegeben und bei Raumtemperatur 1.5 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Dichlormethan verdünnt, mit 1 ml Wasser versetzt und über eine Extraktkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 → 5:1). Es werden 108 mg (54% d.Th.) Produkt erhalten.

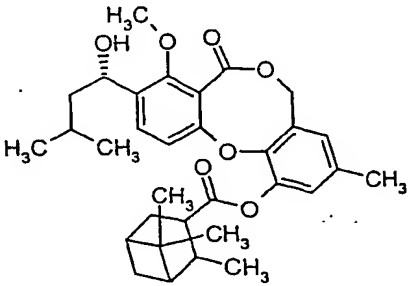
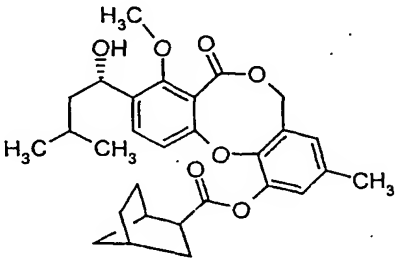
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.20-2.00 (m, 5H), 1.27 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

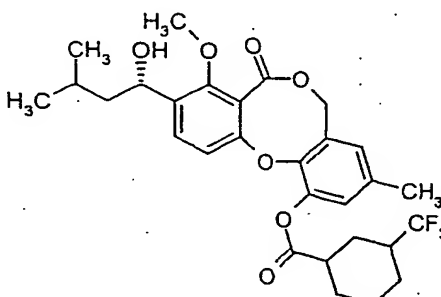
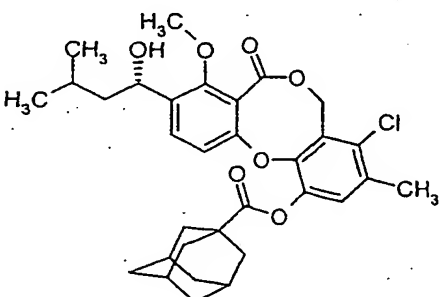
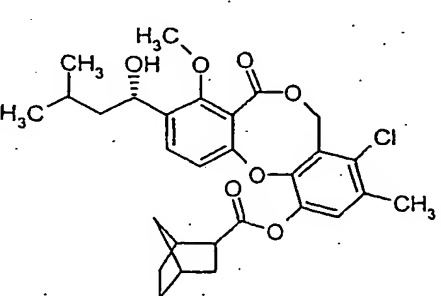
MS (ESIpos): m/z = 519 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 2) = R_t = 5.58 min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

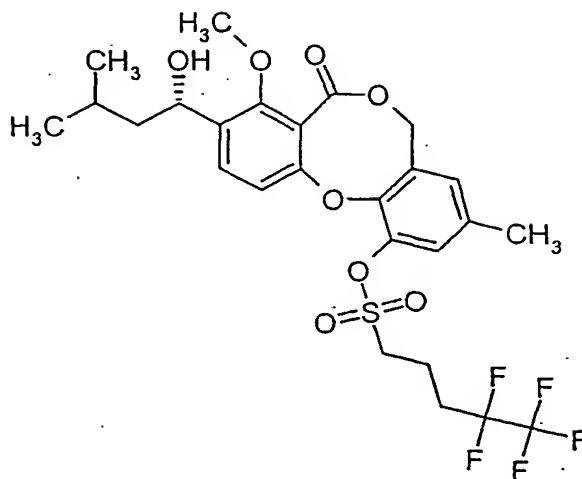
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
99		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.49-1.98 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.76 (quintett, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 509 (M+Na) ⁺ HPLC(Methode 2): R _t = 5.02 min.
100		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.25-1.95 (m, 11H), 1.42 (s, 3H), 2.07-2.24 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.80-2.94 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 519 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.64 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
101		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.21-1.24 (m, 8H), 1.45-2.10 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 3H), 2.50-2.65 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.00-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 559 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.03 min.
102		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.25-1.85 (m, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.03-3.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.14 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 517 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.52 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
103		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (q, 6H), 1.25-2.75 (m, 14H), 2.29 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.14 (m, 3H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.87-6.97 (m, 2H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 573 ($\text{M}+\text{Na}$) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.46 min.
104		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (m, 6H), 1.47-2.10 (m, 17H), 2.33 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.00 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 591 ($\text{M}+\text{Na}$) ⁺
105		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (m, 6H), 1.21-1.90 (m, 12H), 2.32 (s, 3H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 546 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.8 min.

Beispiel B-106

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentansulfonat



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C portionsweise mit 11 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5
 5 Minuten werden 73 mg (0.28 mmol) 4,4,5,5,5-Pentafluor-1-pentansulfonsäurechlorid und 0.11 ml (0.81 mmol) Triethylamin zugegeben und bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 25 ml Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC
 10 gereinigt. Es werden 120 mg (75% d.Th.) Produkt erhalten.

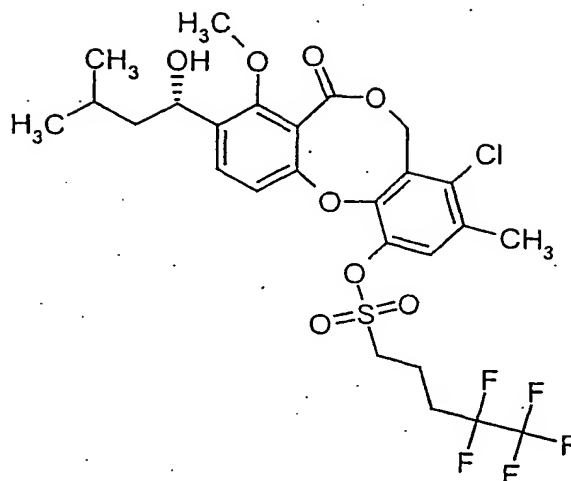
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.48-1.77 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.12-2.40 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.17 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.63 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 619 (M+Na)⁺

15 HPLC (Methode 1): R_t = 5.16 min.

Beispiel B-107

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-4-chlor-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl 4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentansulfonat



60 mg (0.147 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-LII werden in 1 ml Dichlormethan gelöst. Triethylamin (41 µl, 30 mg, 0.295 mmol) wird bei 0°C zugegeben, danach wird eine Lösung von 4,4,5,5,5-Pentafluor-1-pentansulfonsäurechlorid (46 mg, 0.177 mmol) in 1 ml Dichlormethan langsam hinzuge tropft. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Sobald die Umsetzung vollständig ist (Reaktionskontrolle mittels DC), wird erst mit 1 M Salzsäure, dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 8:1 → 5:1). Es werden 53 mg (57% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (m, 6H), 1.41-2.37 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.42 (br. s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 7.63 (d, 1H).

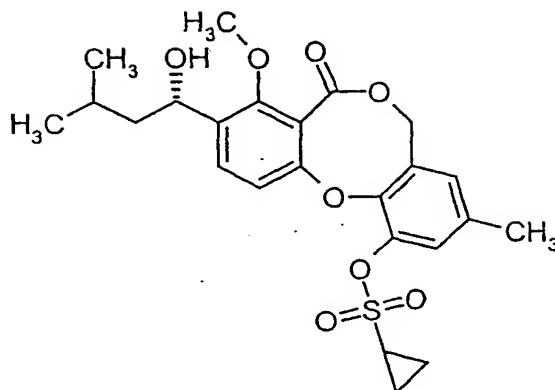
MS (DCI): m/z = 648 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.4 min.

Beispiel B-108

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl cyclopropansulfonat

- 246 -



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-106 aus 100 mg (0.27 mmol) Penicillide. Es werden 89 mg (69% d.Th.) Produkt erhalten.

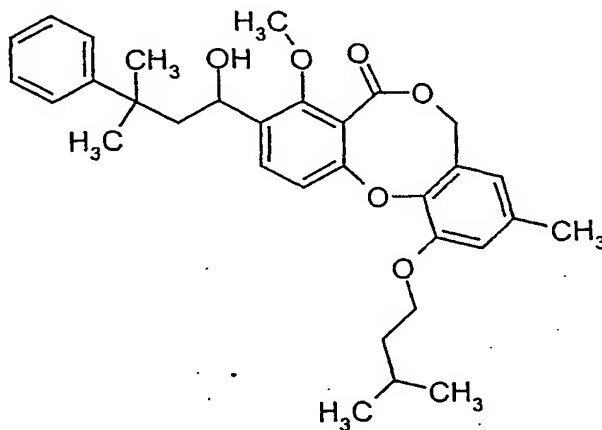
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.08-1.15 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 2H),
 5 1.45-1.99 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.07-5.10 (m, 3H),
 6.80 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 499 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.76 min.

10 Beispiel B-109

3-(1-Hydroxy-3-methyl-3-phenylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



15 Unter Argon werden 50 mg (130 μmol) der Verbindung aus Beispiel B-X in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden 520 μl (260 μmol) einer 0.5 M Lösung von 2-Methyl-2-phenylpropylmagnesiumchlorid in Diethylether

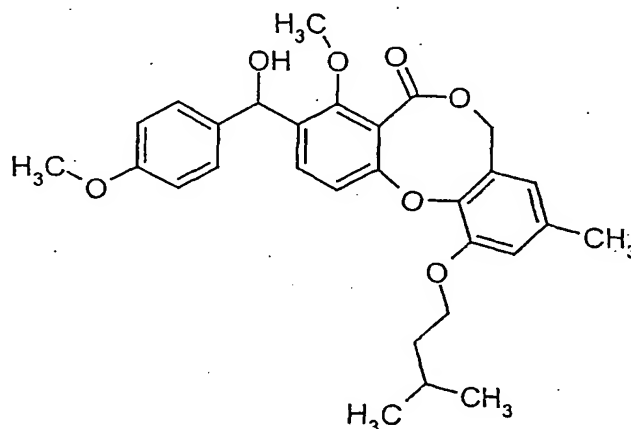
zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird vorsichtig mit 1 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und über eine 1.8 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine 20 g Kieselgelkartusche gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 98:2 → 50:50). Es werden 61 mg (90% d.Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.5$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 541$ ($M+Na$)⁺

10 **Beispiel B-110**

3-[Hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



15 Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-109 aus 50 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-X. Es werden 48 mg (75% d.Th.) Produkt erhalten.

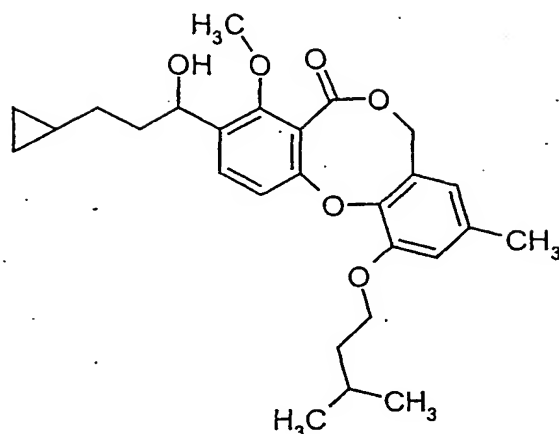
LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.00$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 493$ ($M+H$)⁺

20 **Beispiel B-111**

3-(3-Cyclopropyl-1-hydroxy-propyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 248 -



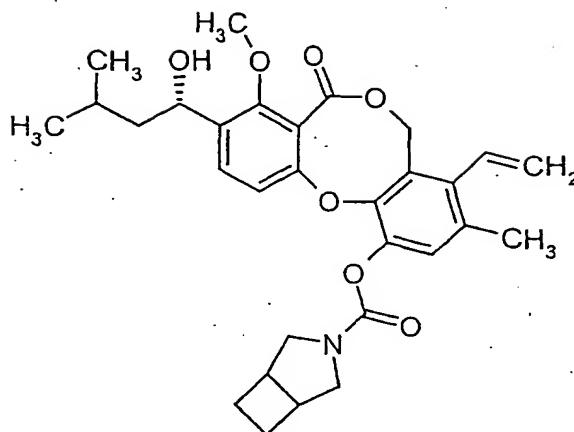
Zu einer Lösung von 20 mg (45 μ mol) der Verbindung aus Beispiel B-XI in 0.5 ml trockenem Dichlormethan werden unter Argon bei 0°C 140 μ l einer Diethylzink-Lösung (15 Gew.-% in Hexan) sowie 7.3 μ l (90 μ mol) Diiodmethan gegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten bei dieser Temperatur sowie weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden bei Raumtemperatur weitere 140 μ l der Diethylzink-Lösung sowie 10 μ l (123 μ mol) Diiodmethan gegeben. Es wird weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 0.5 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Das Gemisch wird durch eine 1.1 g Extrelut/Kieselgelkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 10 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird durch präparative Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 9:1). Es werden 3 mg (15% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.01-0.04 (m, 2H), 0.40-0.44 (m, 2H), 1.00 (d, 6H), 1.60-1.99 (m, 8H), 2.04 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.99-5.12 (m, 3H), 6.42 (br. s, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

Beispiel B-112

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-4-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl 3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxylat

- 249 -

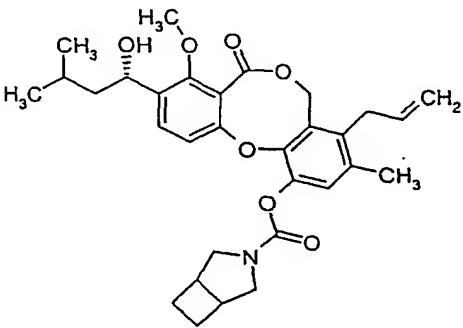
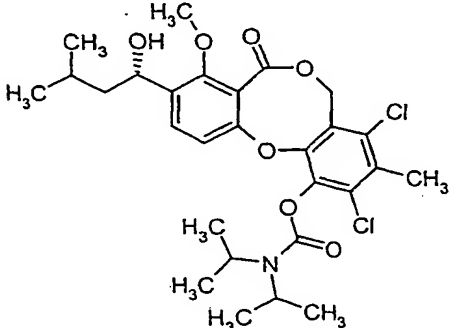


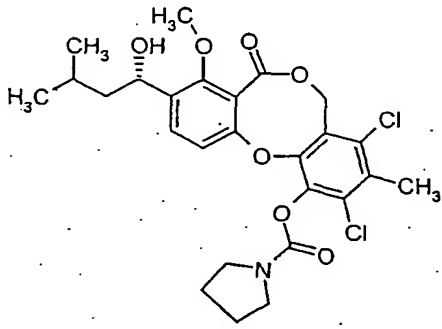
Unter Argon werden 16 mg (100 μ mol) 3-Azabicyclo[3.2.0]heptan-3-carbonsäurechlorid vorgelegt und mit 27 mg (70 μ mol) der Verbindung aus Beispiel B-VII, in 150 μ l Tetrahydrofuran gelöst, versetzt. Anschließend werden 20 μ l (100 μ mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, in 100 μ l Tetrahydrofuran gelöst, zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 0.8 ml Wasser und 3 Tropfen 1 N Salzsäure versetzt, mit 3 ml Ethylacetat verdünnt und über eine 1.1 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 12 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 56 mg (56% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.45-1.77 (m, 5H), 1.92-1.98 (m, 1H), 2.2-2.25 (m, 5H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.4-3.58 (m, 2H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.97 (dd, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.57 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 543 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

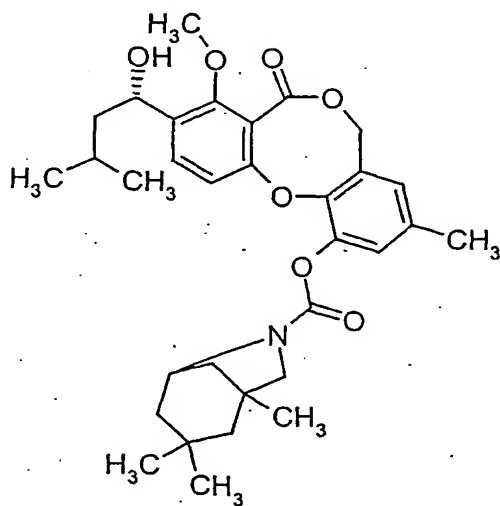
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
113		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.45-1.76 (m, 5H), 1.92-1.98 (m, 1H), 2.2-2.24 (m, 5H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.80 (dd, 1H), 5.01-5.05 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.77-5.90 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 557 (M+Na) ⁺
114		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.21-1.42 (m, 12H), 1.43-1.89 (m, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99-4.21 (m, 2H), 5.03-5.12 (m, 1H), 5.13-5.28 (m, 1H), 5.55-5.73 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 590 (M+Na) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
115		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.87 (m, 7H), 1.95 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.28-5.51 (br. s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 560 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.38 min.

Beispiel B-116

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-
5 [1,5]-dioxocin-1-yl 1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat



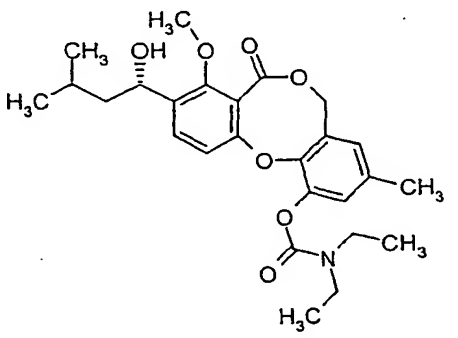
Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Dimethylformamid
gelöst und bei 0°C mit 11 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend
10 werden 87 mg (0.40 mmol) 1,3,3-Trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carbonsäure-
chlorid und eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid zugegeben und über

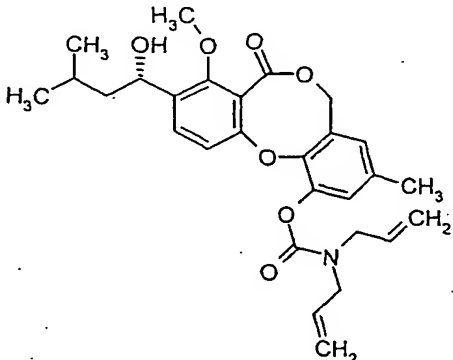
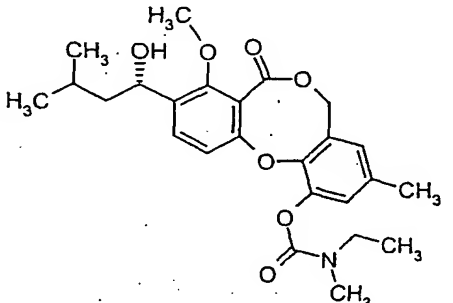
Nacht auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 1.5 ml Wasser versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und über eine NT 3-Extrelutkartusche filtriert. Die Kartusche wird dreimal mit je 5 ml Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 115 mg (78% d.Th.) Produkt erhalten.

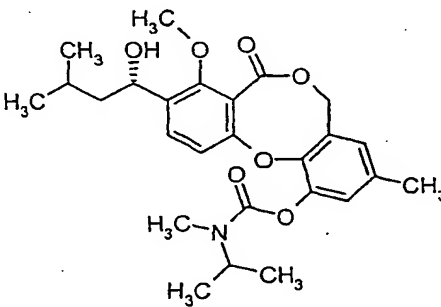
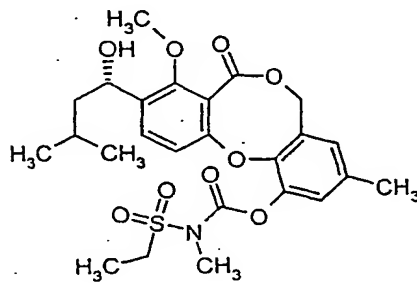
$R_f = 0.21$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

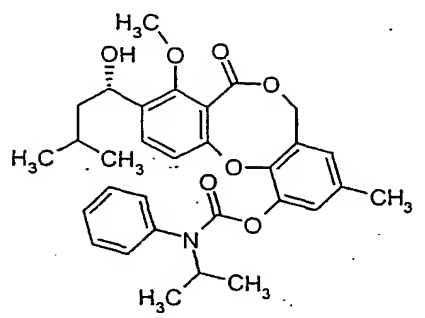
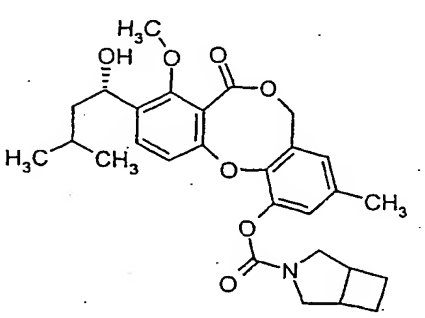
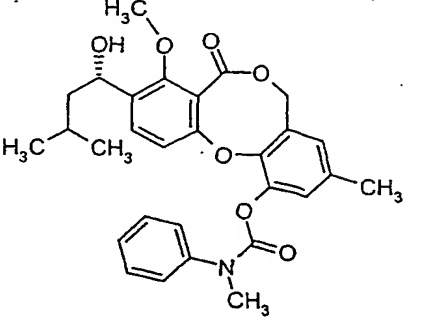
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94-0.99$ (m, 9H), 1.05 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.25-2.15 (m, 10H), 2.27 (s, 3H), 3.13-3.29 (m, 1H), 3.44-3.62 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.28-4.45 (m, 1H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H) ppm.

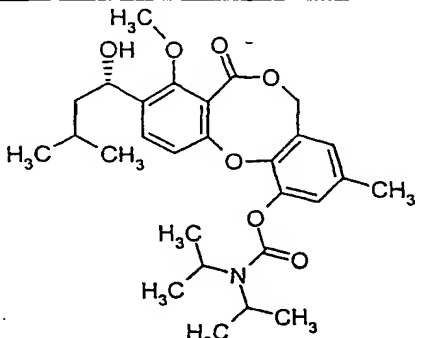
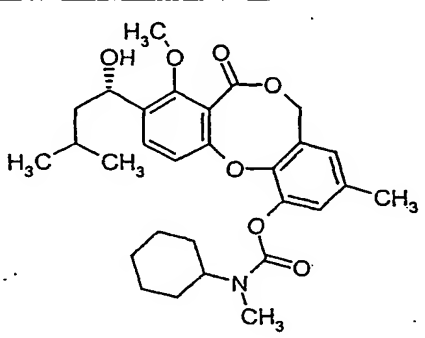
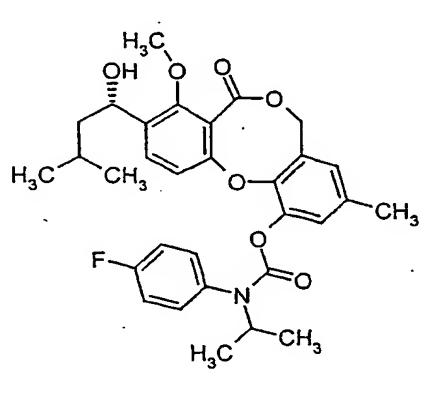
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

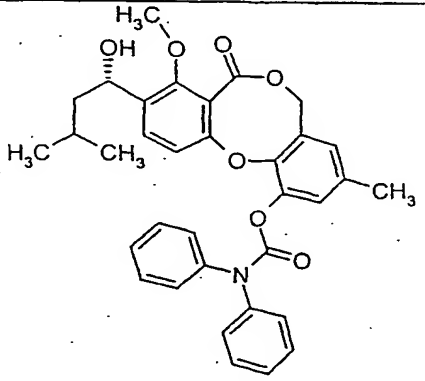
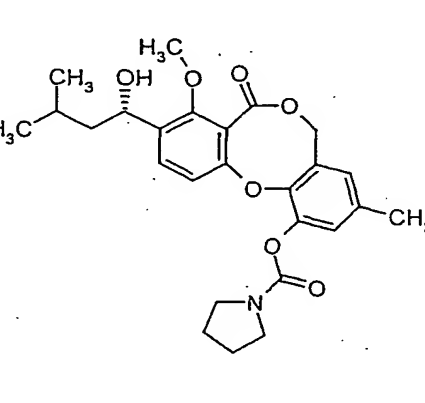
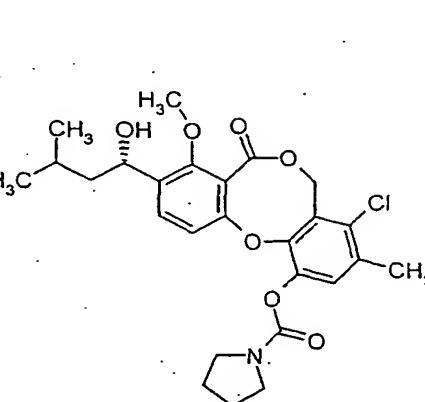
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
117		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (q, 6H), 1.24 (q, 6H), 1.42-1.87 (m, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.36-3.57 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): $m/z = 494$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) HPLC (Methode 1): $R_t = 5.06$ min.

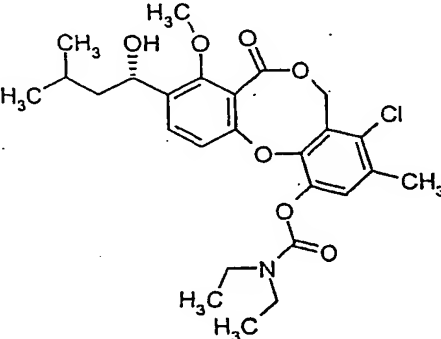
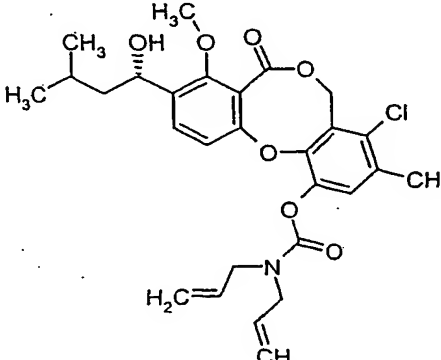
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
118		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.40-1.95 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 4H), 5.01-5.03 (m, 3H), 5.13-5.28 (m, 4H), 5.20-5.97 (m, 2H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 518 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.1 min.
119		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.22 (m, 3H), 1.40-1.95 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 3H), 3.37-3.59 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.01-5.03 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 480 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 4.8 min.

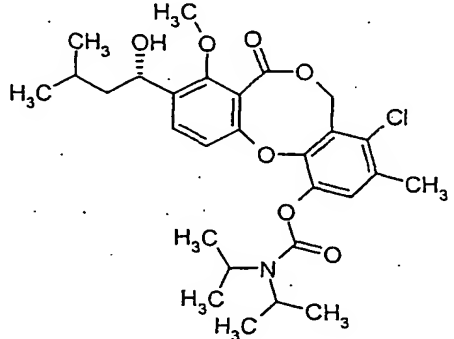
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
120		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.2 (t, 6H), 1.4-1.95 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.90 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.01-5.03 (m, 3H), 5.13-5.28 (m, 4H), 5.20-5.97 (m, 2H), 6.71 (br. s, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 494 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.0 min.
121		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.38 (dt, 3H), 1.42-1.87 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.3 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 543 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 4.83 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
122		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.2 (d, 6H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.69 (m, 1H), 5.04-5.1 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.52 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 556 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.4 min.
123		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-1.83 (m, 5H), 1.93 (d, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 3.41-3.9 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 7.03 (br. s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 518 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.1 min.
124		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.4-1.87 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.15 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.37-7.41. (m, 4H), 7.54 (d, 1H) ppm.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
125		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.33 (d, 12H), 1.40-1.87 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.00- 4.20 (m, 2H), 5.05-5.15 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.
126		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.30-1.90 (m, 13H), 1.93 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.97 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.00- 4.20 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.14 (d; 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.
127		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.19 (d, 6H), 1.45-1.82 (m, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.60- 4.80 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.07 (t, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.55 (d, 1H) ppm.

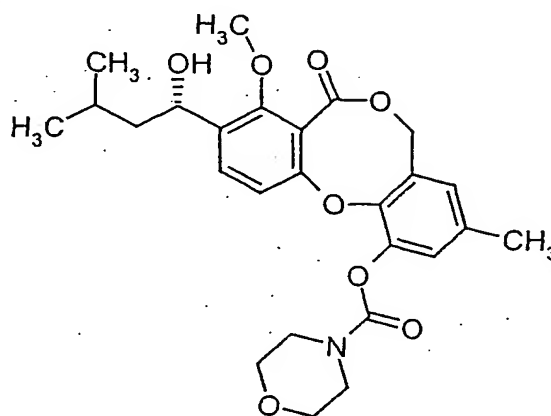
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
128		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.45-1.85 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.25-7.39 (m, 10H), 7.51 (d, 1H) ppm.
129		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.
130		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.64 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 3.50 (dd, 2H), 3.64 (dd, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.12 (br. s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 526 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.0 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
131		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.19-1.31 (m, 6H), 1.49 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.92 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.38-3.52 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 528 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.2 min.
132		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.49 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.92 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.38-3.52 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 5.08 (m, 1H), 5.17-5.29 (m, 4H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 5.72-5.93 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. LC-MS (Methode 6): R_t = 5.43 min., m/z = 552 (M+Na) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
133		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.20-1.93 (m, 16H), 2.31 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. LC-MS (Methode 4, ESIneg): R _t = 4.40 min., m/z = 578 (M-H+HCOOH) ⁻

Beispiel B-134

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-
 5 [1,5]-dioxocin-1-yl 4-morpholincarboxylat



Unter Argon werden 35 μ l (0.40 mmol) Morpholin in 1.0 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend werden 33 μ l (0.40 mmol) Pyridin und 57 mg (0.28 mmol) 4-Nitrophenylchlorformiat zugesetzt und auf Rückfluss erhitzt. Nach einer Stunde wird die Reaktionslösung abgekühlt, mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die

organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. In einem zweiten Kolben werden unter Argon 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit 11 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 10 Minuten werden 175 mg (0.54 mmol) Cäsiumcarbonat zugesetzt und nach kurzem Rühren das vorbereitete Carbamoylchlorid, in 0.5 ml Dichlormethan gelöst, zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 72 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit 1.5 ml 6 N Salzsäure versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und über eine Extrelutkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 18 mg (14% d.Th.) Produkt erhalten.

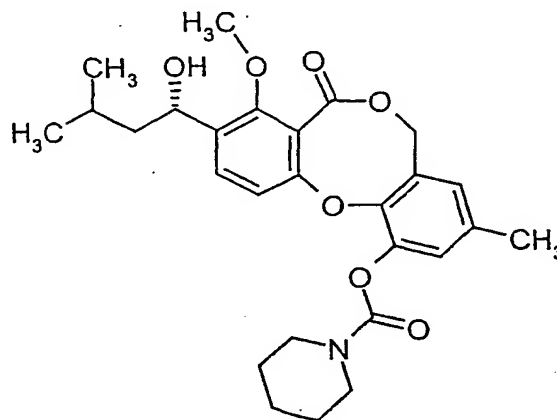
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-1.81 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.6-3.72 (m, 8H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 508 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.59 min.

Beispiel B-135

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 1-piperidincarboxylat



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-134 aus 100 mg (0.27 mmol) Penicillide. Es werden 7 mg (5% d.Th.) Produkt erhalten.

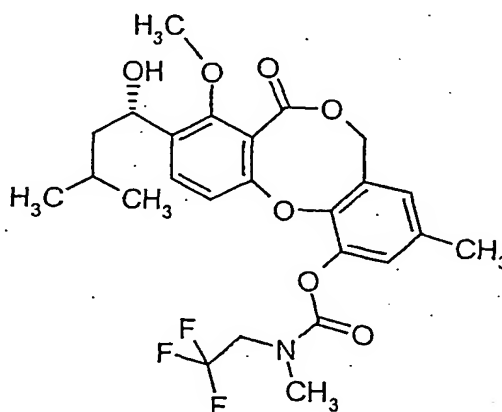
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (q, 6H), 1.43-1.80 (m, 9H), 1.95 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 506 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

5

Beispiel B-136

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl methyl(2,2,2-trifluorethyl)carbamate



10

Unter Argon werden 39 μl (0.32 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester in 0.3 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C vorsichtig mit einer Lösung von 105 μl (0.75 mmol) Triethylamin und 85 μl (0.64 mmol) 2,2,2-Trifluor-N-methylethanamin in 0.2 ml Dichlormethan versetzt. Das Eisbad wird entfernt und die entstandene Suspension 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird im Vakuum eingengt und der Rückstand in 0.3 ml Tetrahydrofuran resuspendiert. Zu dieser Suspension wird eine Lösung aus 80 mg (0.21 mmol) Penicillide und 35 μl (0.24 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 0.5 ml Tetrahydrofuran gegeben und über Nacht auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 1.5 ml Wasser versetzt, mit 5 ml Ethylacetat verdünnt und über eine Extrelutkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 35 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 84 mg (76% d.Th.) Produkt erhalten.

20

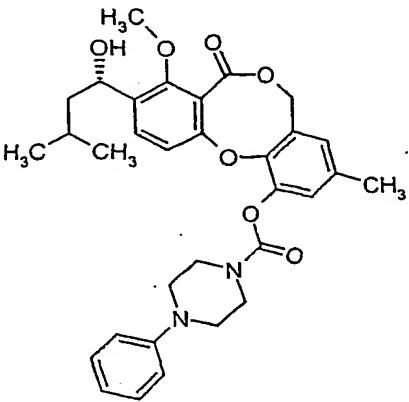
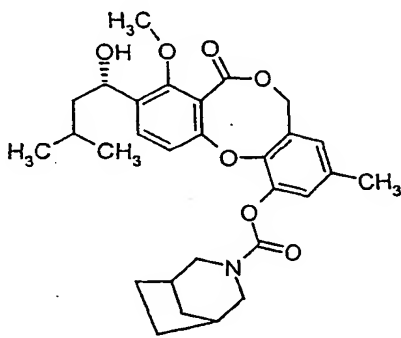
R_f = 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

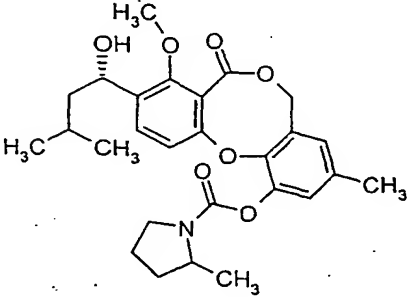
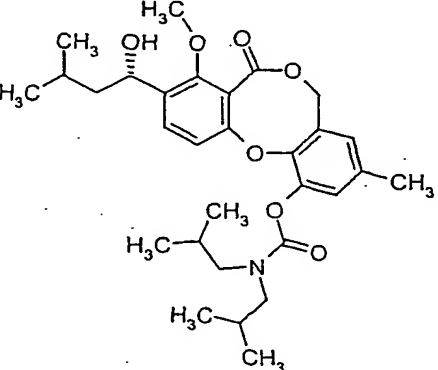
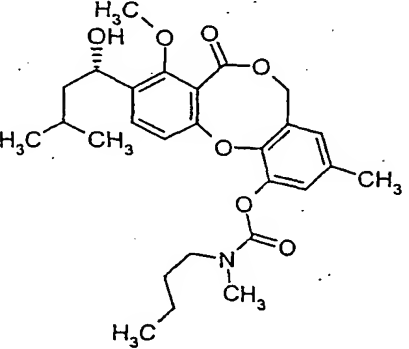
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (m, 6H), 1.44-1.86 (m, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.23 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.00-4.16 (m, 2H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H) ppm.

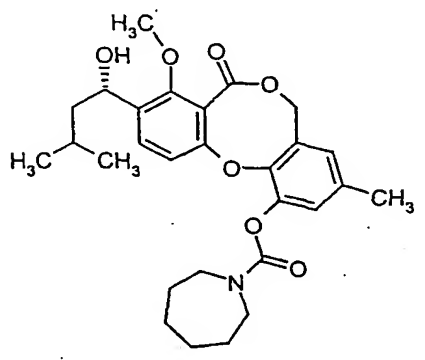
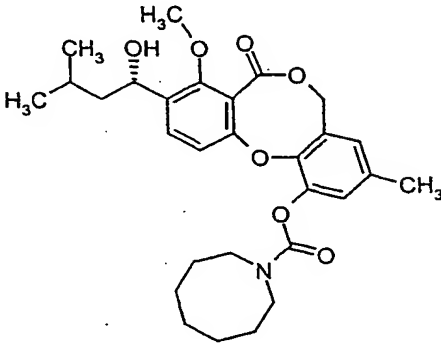
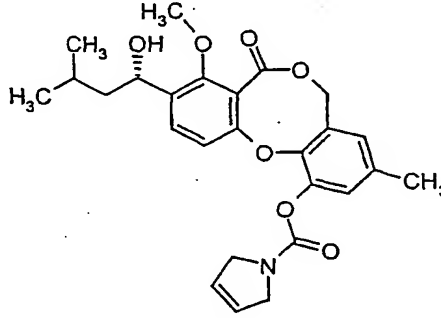
MS (ESIpos): m/z = 534 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

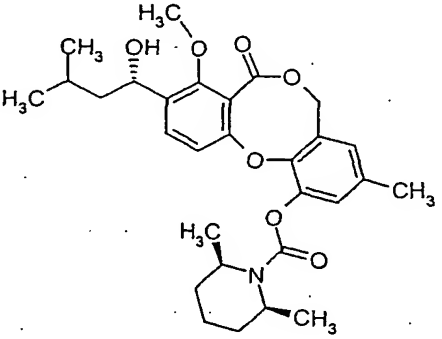
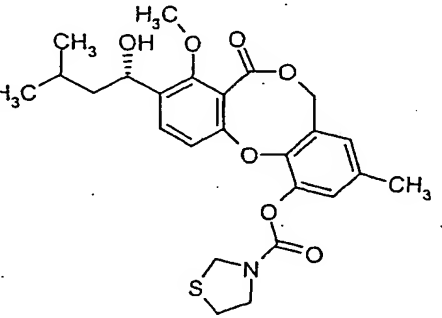
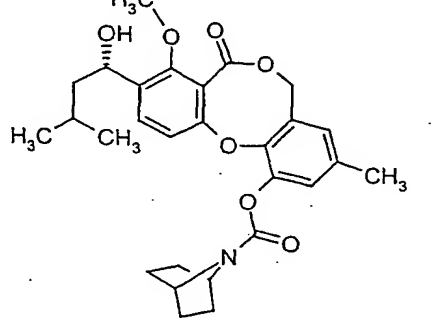
5

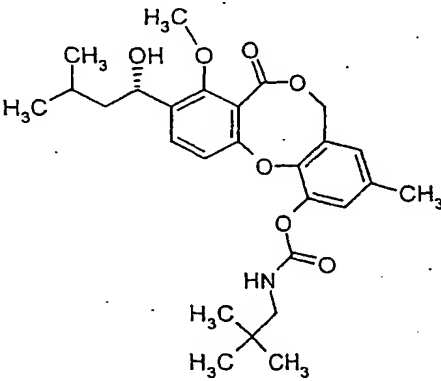
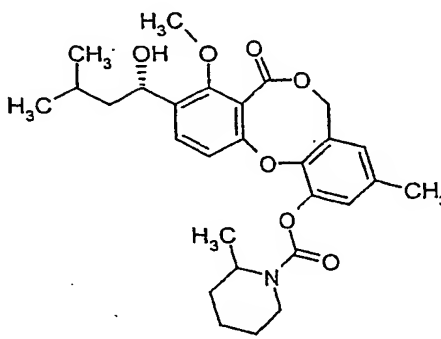
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

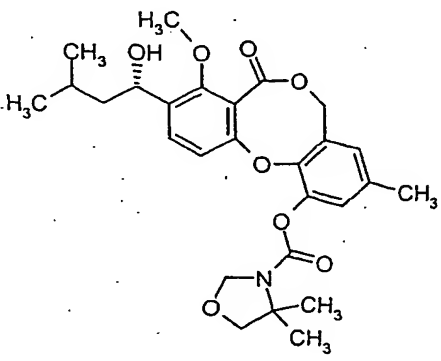
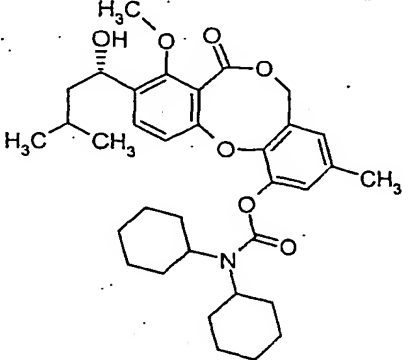
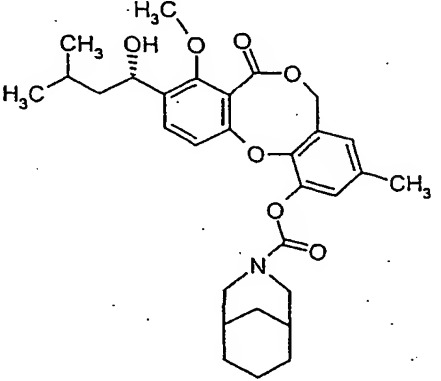
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
137		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.82 (m, 3H), 1.90 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.23 (t, 4H), 3.77-3.90 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.87-6.96 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
138		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.82 (m, 9H), 1.92 (t, 1H), 2.22-2.3 (m, 5H), 3.00 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.97-4.12 (m, 5H), 5.05-5.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 532 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

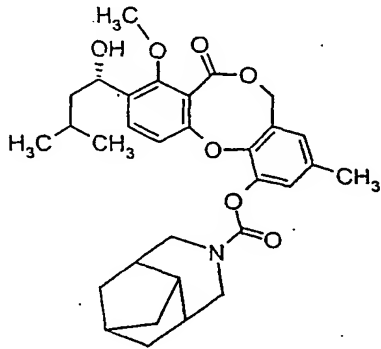
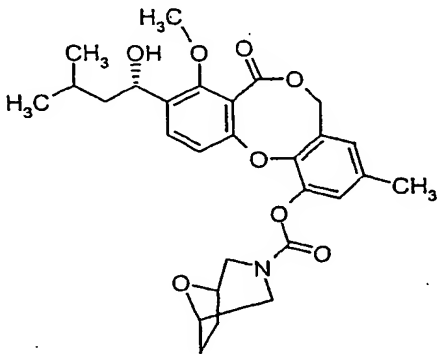
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
139		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.40-2.18 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 3.48-3.70 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00-4.30 (m, 1H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13-7.25 (m, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 506 (M+Na) ⁺
140		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.89-0.99 (m, 12H), 1.25-1.90 (m, 11H), 1.96 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.38 (q, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 550 (M+Na) ⁺
141		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.89-0.99 (m, 9H), 1.25-1.70 (m, 7H), 2.07 (br. s, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.07 (d, 3H), 3.42 (quintett, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 508 (M+Na) ⁺

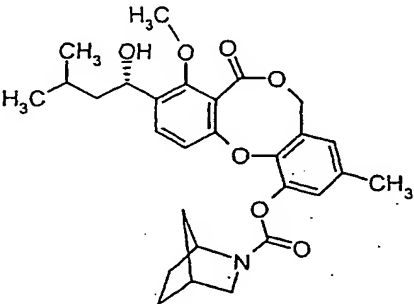
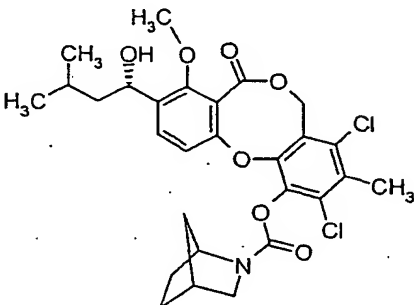
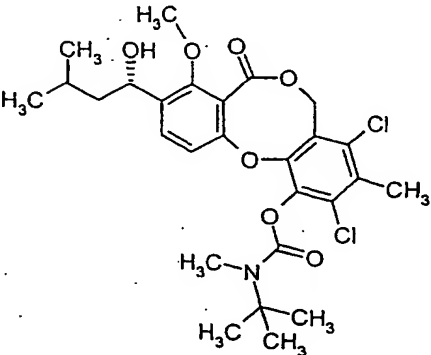
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
142		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.45-1.88 (m, 11H), 2.02 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.45-3.68 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 520 (M+Na) ⁺
143		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.85 (q, 6H), 1.30-1.78 (m, 13H), 1.91 (d, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.88-5.03 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.44 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 534 (M+Na) ⁺
144		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-1.88 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.29-4.35 (m, 2H), 4.41-4.48 (m, 2H), 5.05-5.12 (m, 3H), 5.81-5.89 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

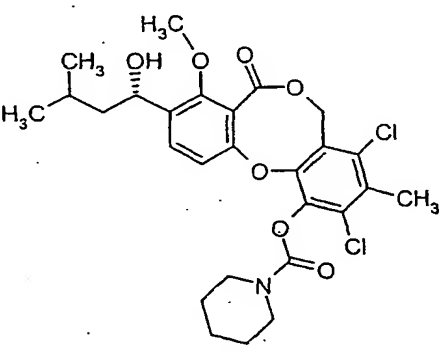
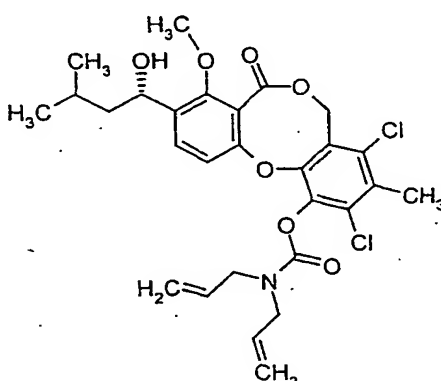
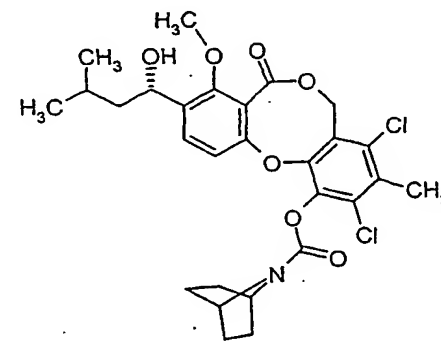
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
145		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.33 (d, 6H), 1.45-1.84 (m, 9H), 1.93 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.46- 4.58 (m, 2H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 529 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.28 min.
146		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.45-1.84 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.03-3.15 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.60-4.75 (m, 2H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.
147		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.47-1.91 (m, 12H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 5.05-5.10 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

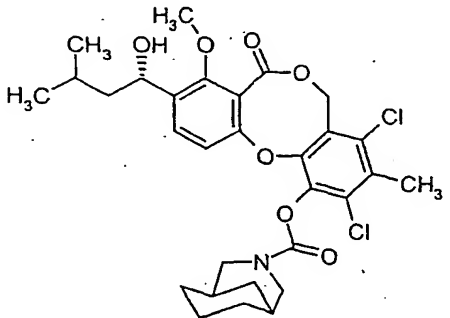
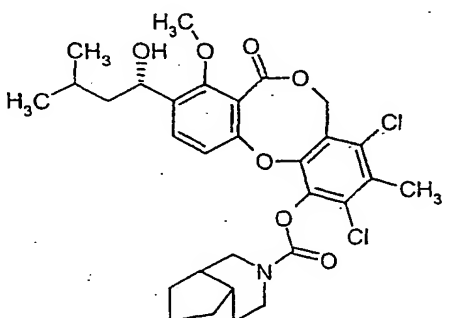
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
148		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.90-1.03 (m, 15H), 1.43-1.90 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.72-2.82 (br. s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 504 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.28 min.
149		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-2.25 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.58-4.7 (m, 1H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 3): R _t = 4.94 min. MS (ESIpos): m/z = 520 (M+Na) ⁺

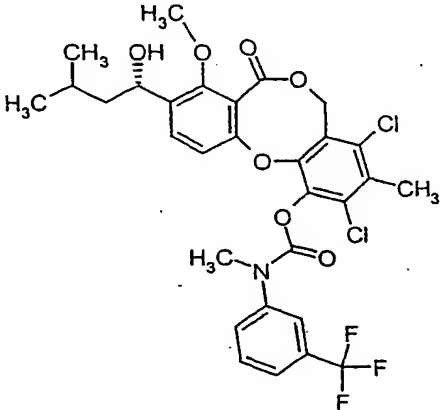
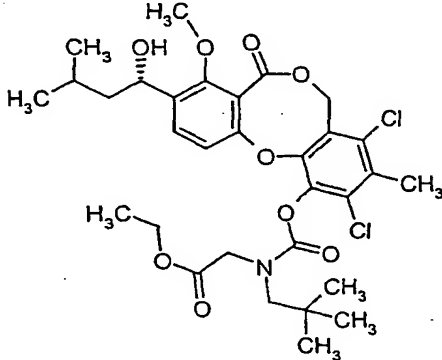
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
150		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.45-1.55 (m, 7H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.93 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.06-5.09 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.12 (dd, H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 522 (M+Na) ⁺ . HPLC (Methode 1): R _t = 6.32 min.
151		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.06-1.91 (m, 24H), 2.27 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.06-5.09 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 602 (M+Na) ⁺
152		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-2.06 (m, 14H), 2.27 (s, 3H), 3.18 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.22 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 5.00-5.15 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 546 (M+Na) ⁺

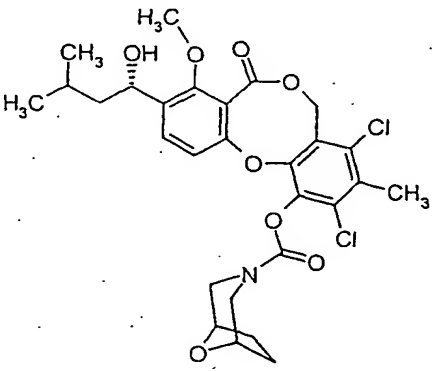
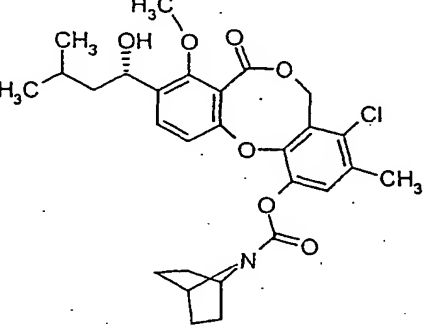
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
153		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.00-1.14 (m, 2H), 1.37 (s, 2H), 1.51-2.15 (m, 10H), 2.27 (s, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 5.00-5.15 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 558 (M+Na) ⁺
154		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.95 (t, 6H), 1.40-2.05 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 3.18-3.45 (m, 2H), 3.83-3.96 (m, 5H), 4.36 (br. s, 2H), 5.00-5.18 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 529 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 4.68 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
155		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.42-1.93 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 2.58-2.66/ 3.17-3.22 (m, 1H), 3.30+4.48 (d, 1H), 3.39-3.58 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.70 (br. s, 1H), 7.02 (br. s, 1H), 7.11-7.23 (m, 1H), 7.53-7.62 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 518 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 4.94 min.
156		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.16-1.90 (m, 9H), 1.95 (d, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.18-3.64 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 1H), 5.20-5.70 (br. s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 586 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.91 min.
157		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 1H), 5.13-5.28 (m, 1H), 5.53-5.73 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 576 (M+Na) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
158		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.89 (m, 9H), 1.93 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.51-3.75 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.15 (m, 1H), 5.17-5.63 (br. s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 574 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.59 min.
159		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.89 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.96-4.16 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.20-5.71 (m, 6H), 5.73-6.01 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 586 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.66 min.
160		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.87 (m, 7H), 1.89-2.05 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.42-4.61 (m, 2H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.23-5.48 (br. s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 586 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.62 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
161		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-2.01 (m, 14H), 2.47 (s, 3H), 3.21 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.22 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.18-5.61 (br. s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 609 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.01 min.
162		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.31-2.21 (m, 14H), 2.48 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.20 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 5.02-5.13 (m, 1H), 5.23 (br. s, 1H), 5.55 (br. s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 621 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.14 min.

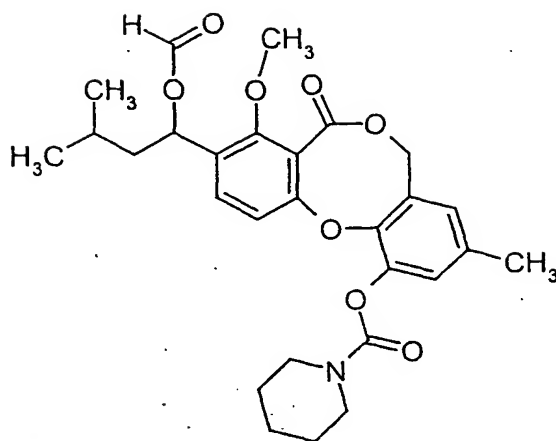
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
163		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.40-2.05 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.39 (br. s, 2H), 6.92 (br. s, 1H), 7.49-7.72 (m, 5H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 659 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.86 min.
164		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.92-1.08 (m, 15H), 1.24 (t, 3H), 1.41-1.88 (m, 3H), 1.92 (br. s, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.40 (br. s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.08-4.30 (m, 4H), 5.03-5.13 (m, 1H), 5.21 (br. s, 1H), 5.58 (br. s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 657 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.96 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
165		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-2.10 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.30 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (d, 1H), 4.40 (br. s, 2H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.30 (br. s, 1H), 5.48 (br. s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 597 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.26 min.
166		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.41-1.97 (m, 10H), 2.31 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 552 (M+Na) ⁺

Beispiel B-167

9-[1-(Formyloxy)-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-1-yl 1-piperidincarboxylat

- 274 -



Unter Argon werden 60 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XIII in 1 ml Dichlormethan und 13 µl (0.16 mmol) Pyridin gelöst. Anschließend werden 36 mg (0.23 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 30 µl (0.30 mmol) Piperidin zugegeben und 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 ml Wasser und 1 ml 1 N Salzsäure versetzt, mit 5 ml Ethylacetat verdünnt und über eine Extraktkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 35 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 23 mg (30% d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, 6H), 1.52-1.63 (m, 8H), 1.78-1.87 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.50-3.72 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.99-5.12 (m, 2H), 6.26 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm.

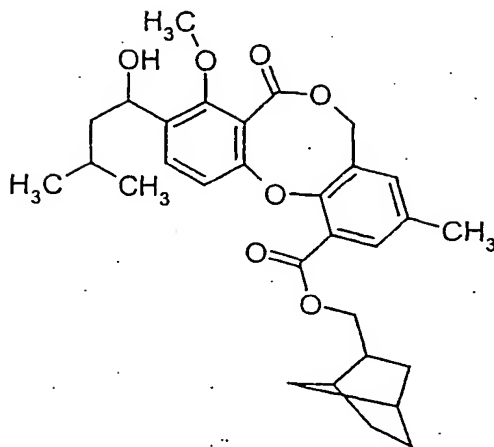
LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.20$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 534$ ($M+\text{Na}^+$)

Beispiel B-168

Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-carboxylat

- 275 -



30 mg (59 μmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXXIII werden in 1.5 ml eines Gemisches aus Methanol und Tetrahydrofuran (2:1) gelöst und mit 3.5 mg (88 μmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1 ml Wasser versetzt und über eine 1.1 g Extrelut-/Kieselgel-

5 Reaktionslösung mit 1 ml Wasser versetzt und über eine 1.1 g Extrelut-/Kieselgel-

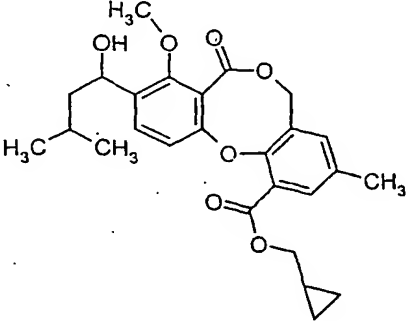
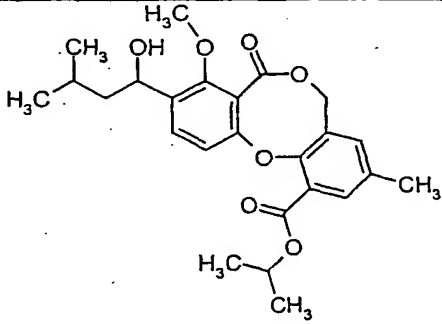
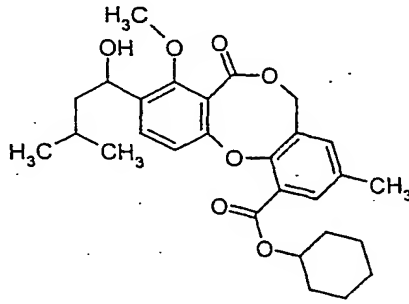
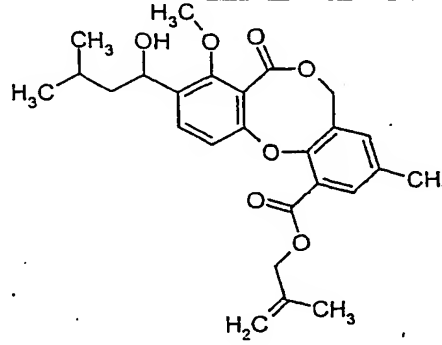
kartusche filtriert. Die Kartusche wird mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Es werden 14 mg (47% d.Th.) Produkt erhalten.

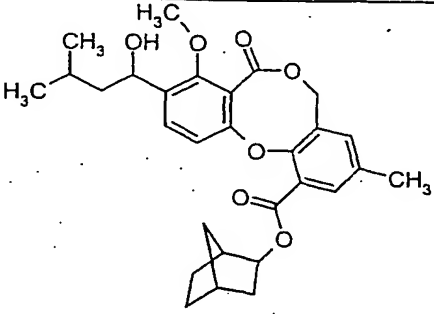
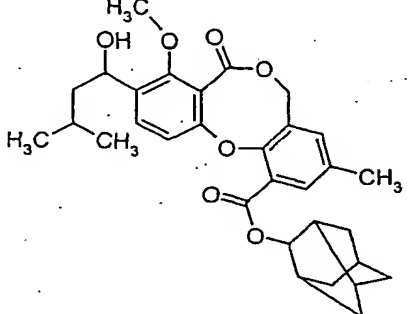
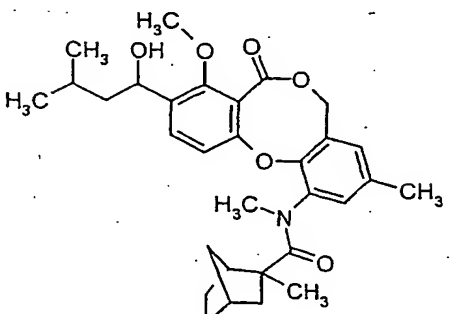
10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.05-2.42 (m, 18H), 3.99 (s, 3H), 4.03-4.46 (m, 2H), 4.96-5.18 (m, 3H), 7.00 (br. d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 509 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HPLC (Methode 1): R_t = 5.66 min.

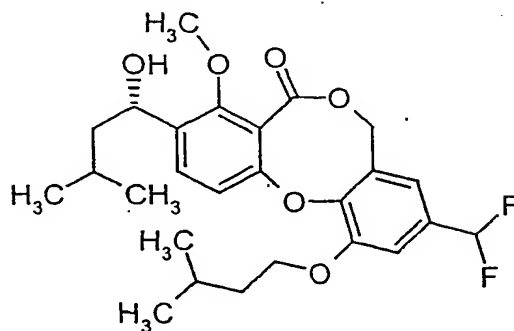
15 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
169		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.33-0.41 (m, 2H), 0.58-0.68 (m, 2H), 0.98 (dd, 6H), 1.25-1.86 (m, 4H), 1.97 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.03-5.12 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H) ppm. HPLC (Methode 1): R _t = 5.02 min.
170		LC-MS (Methode 5): R _t = 2.93 min. MS (ESIpos): m/z = 443 (M+H) ⁺
171		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.25-2.10 (m, 14H), 2.32 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.97-5.16 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 483 (M+H) ⁺
172		LC-MS (Methode 5): R _t = 2.93 min. MS (ESIpos): m/z = 455 (M+H) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
173		LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.29$ min. MS (ESIpos): $m/z = 517 (M+Na)^+$
174		LC-MS (Methode 4): $R_t = 5.68$ min. MS (ESIpos): $m/z = 557 (M+Na)^+$
175		1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.98$ (dd, 6H), 1.14-2.00 (m, 14H), 2.20-2.85 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.30+3.40 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.80-5.28 (m, 3H), 6.79 (br. s, 1H), 6.98 (br. s, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): $m/z = 522 (M+H)^+$ HPLC (Methode 1): $R_t = 5.21, 5.27$ min.

Beispiel B-176

9-(Difluormethyl)-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

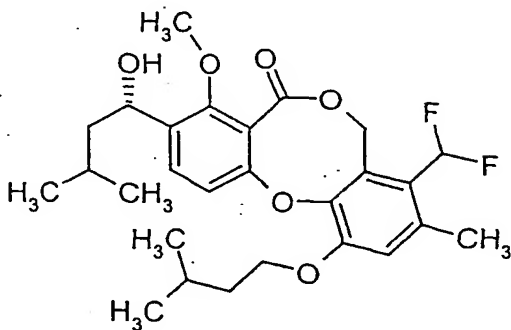
25 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-IL werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 0.5 ml einer 1 M Tetra-n-butylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 18 Stunden wird die Reaktionslösung mit 1 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und über eine 2 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 5 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 10 mg (51% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.02 (m, 12H), 1.25-1.93 (m, 7H), 3.98 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 5.07-5.14 (m, 3H), 6.41-6.70 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 501 (M+Na)⁺

Beispiel B-177

8-(Difluormethyl)-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-9-methyl-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

40 mg (0.066 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-L werden analog zu Beispiel B-176 umgesetzt. Es werden 32 mg (99% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.01 (m, 12H), 1.45-1.96 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 3.98 (s, 3H); 4.11 (t, 2H), 5.09 (dd, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.75 (br. s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.

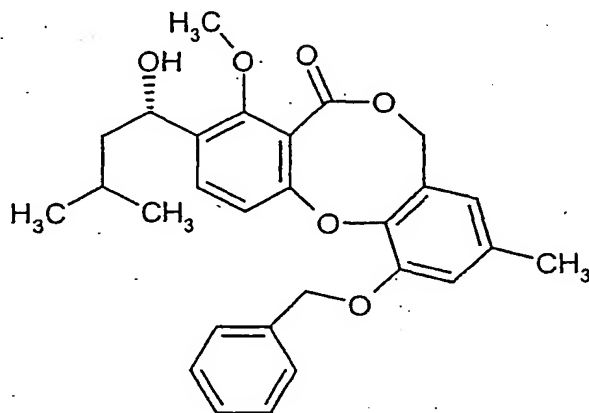
MS (DCI): m/z = 510 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.48 min.

10

Teil C:Ausgangsverbindungen:5 Beispiel C-I

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-11-(benzyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



10

331 mg (0.889 mmol) Penicillide werden analog zu Beispiel B-XLI umgesetzt. Es werden 331 mg (81% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (dd, 6H), 1.39-1.88 (m, 3H), 1.96 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.24 (m, 5H), 6.46 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.28-7.59 (m, 6H) ppm

15

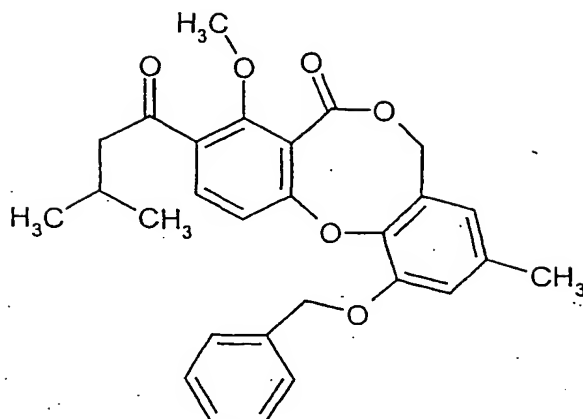
MS (DCI): m/z = 480 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

Beispiel C-II

11-(Benzyloxy)-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on

20

- 281 -



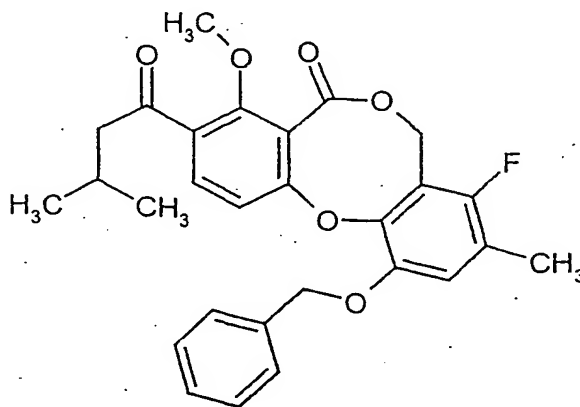
510 mg (1.103 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-I werden analog zu Beispiel A-XXIX umgesetzt. Es werden 366 mg (72% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, 6H), 2.21 (septett, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.47 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.29-7.53 (m, 5H), 7.66 (d, 1H) ppm

MS (DCI): m/z = 478 (M+NH₄)⁺

10 Beispiel C-III

4-Methoxy-8-fluor-11-(benzyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo-[b,g][1,5]dioxocin-5-on



- 282 -

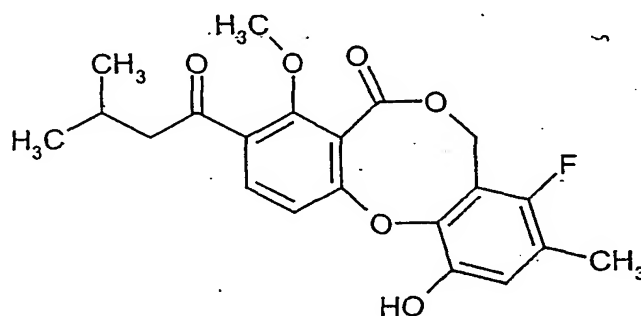
Unter Argon werden 356 mg (0.773 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-II in 7.5 ml trockenem Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur mit 497 mg (0.773 mmol) 1-Fluor-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis-tetrafluoroborat (50% auf Al_2O_3) versetzt. Es wird 18 Stunden bei 60°C nachgerührt. Nach Abkühlen auf
5 Raumtemperatur wird durch Celite filtriert und mit 20 ml Acetonitril gewaschen. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Es werden 77 mg (21% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 2.10-2.31 (m, 4H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.32-7.54 (m, 5H), 7.67 (d, 1H) ppm

MS (DCI): m/z = 479 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 496 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

Beispiel C-IV

8-Fluor-11-hydroxy-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo-
15 [b,g][1,5]dioxocin-5-on



161 mg (0.336 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-III werden in 3.4 ml Dichlor-
20 methan gelöst und unter Argon bei 0°C mit 218 mg (1.346 mmol) Eisen(III)chlorid versetzt. Nach 1.25 Stunden Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und zweimal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 10 ml Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat
25 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird chromato-

graphisch gereinigt (10 g Kieselgel-Kartusche; Laufmittel: Cyclohexan → Cyclohexan/Ethylacetat 1:1). Es werden 82 mg (63% d.Th.) Produkt erhalten.

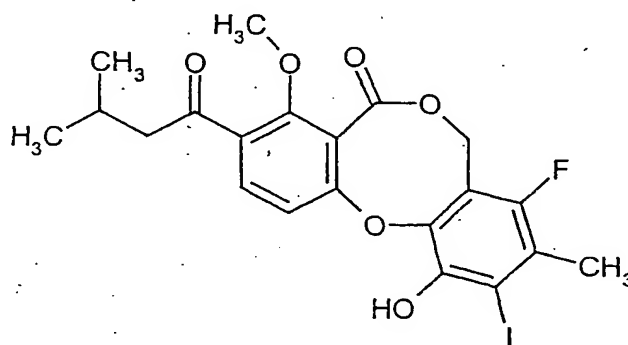
$R_f = 0.23$ (Toluol/Ethylacetat 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, 6H), 2.07-2.34 (m, 4H), 2.84 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.07 (d, 1H) ppm

MS (DCI): $m/z = 406$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel C-V

8-Fluor-11-hydroxy-10-iod-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



79 mg (0.203 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-IV werden in 2 ml Ethanol suspendiert und unter Argon bei 0°C mit 82 mg (0.305 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat, gelöst in 1 ml Wasser, versetzt. Anschließend fügt man 50 mg (0.305) Iodmonochlorid, gelöst in ca. 0.25 ml Ethanol, hinzu. Nach 18 Stunden Rühren bei 22°C werden weitere 116 mg (0.715 mmol) Iodmonochlorid zugegeben und weitere 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml 10%-iger Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und zweimal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 10 ml Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen erneut unterworfen. Nach weiteren 24 Stunden werden weitere 16 mg (0.059 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat, gelöst in 1 ml

Wasser, sowie 20 µl einer 5 M Lösung von Iodmonochlorid in Ethanol hinzugefügt. Nach 24 Stunden werden abermals 16 mg (0.059 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat, gelöst in 1 ml Wasser, sowie 20 µl einer 5 M Lösung von Iodmonochlorid in Ethanol hinzugefügt. Es wird weitere 24 Stunden bei 22°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml 10%-iger Natriumthiosulfatlösung versetzt und zweimal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 10 ml Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 20 mg (19% d.Th.) Produkt erhalten.

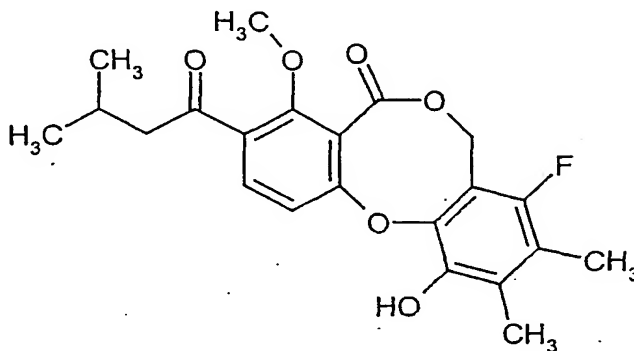
$R_f = 0.33$ (Toluol/Ethylacetat 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, 6H), 2.22 (sept, 1H), 2.35 (d, 2H), 2.84 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm

MS (DCI): $m/z = 515$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 532 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

Beispiel C-VI

8-Fluor-9,10-dimethyl-11-hydroxy-4-methoxy-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



20 mg (0.039 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-V werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 162 µl (1.167 mmol) Tetramethylzinn sowie mit 9 mg (0.008 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und 36 Stunden auf 80°C erhitzt. Anschließend

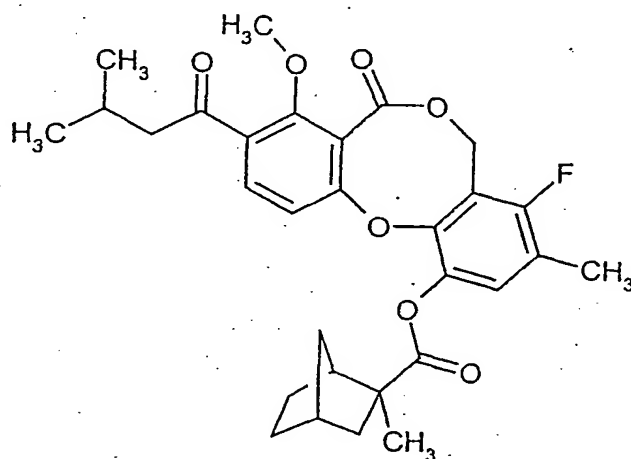
wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Reaktionsgemisch mit 5 ml Wasser versetzt und insgesamt viermal mit je 5 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 13 mg (84% d.Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.62$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 403$ ($M+H$)⁺

Beispiel C-VII

4-Fluor-8-methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl 2-methylbicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat



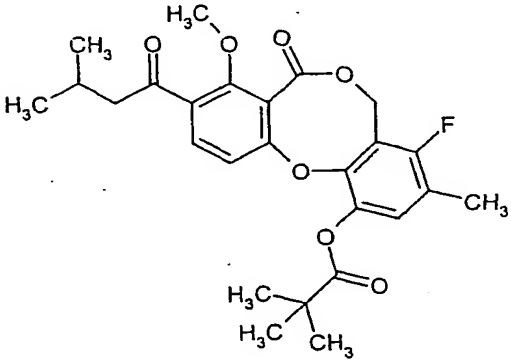
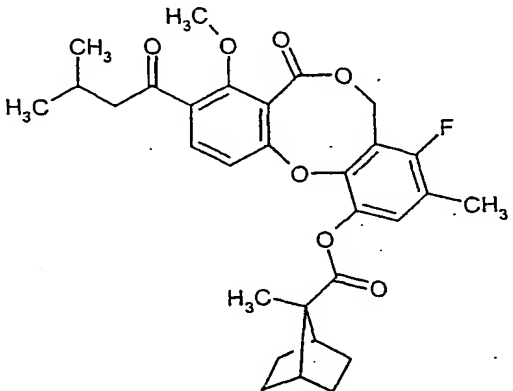
Unter Argon werden 45 mg (0.116 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-IV in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 26 μ l (0.174 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und 30 mg (0.174 mmol) 2-Methylbicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonylchlorid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 1 ml Wasser und 5 Tropfen 1 N Salzsäure versetzt, mit 5 ml Ethylacetat verdünnt und über eine Extrelut-Kartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 40 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 17 mg (27% d.Th.) Produkt erhalten.

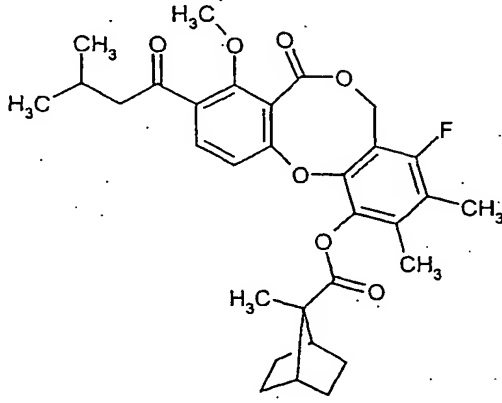
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.14-1.62 (m, 5H), 1.65-1.77 (m, 1H), 2.14-2.74 (m, 8H), 2.83 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.27 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.67 (d, 1H) ppm

MS (DCI): m/z = 525 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 542 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

5

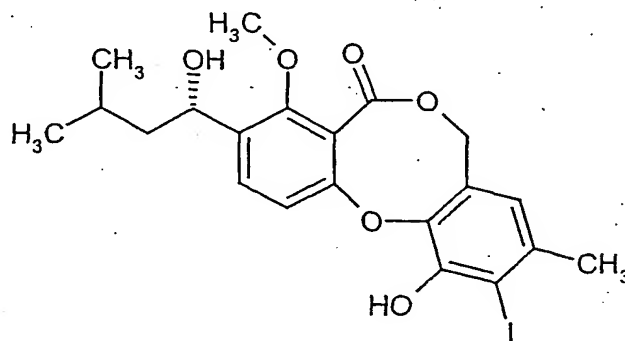
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
VIII		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.39 (s, 9H), 2.06-2.36 (m, 4H), 2.83 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.27 (br. s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.69 (d, 1H) ppm
IX		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.17-1.66 (m, 6H), 1.69-2.07 (m, 5H), 2.10- 2.45 (m, 6H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.26 (br. s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
X		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.21-1.38 (m, 4H), 1.72-2.03 (m, 8H), 2.15 (s, 6H), 2.22 (sept, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.83 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.22 (br. s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.67 (d, 1H) ppm MS (DCI): m/z = 539 (M+ H) ⁺ , 556 (M+ NH ₄) ⁺

Beispiel C-XI

10-Iod-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



500 mg (1.34 mmol) Penicillide werden bei 0°C in 10 ml Ethanol/Wasser (1:1) gelöst und mit 347 mg (1.48 mmol) Eisentrichlorid-Hexahydrat versetzt. Anschließend werden 240 mg (1.48 mmol) Iodmonochlorid, in 1 ml Ethanol gelöst, über 30 Minuten zugetropft und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 ml Wasser verdünnt und mit je 20 ml Dichlormethan

- 288 -

zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10 ml 10%-iger Natriumbisulfit-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, über ein Kieselgelbett filtriert und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt chromatographisch (Kieselgel; Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 2:1). Es werden 494 mg (74% d.Th.) Produkt erhalten.

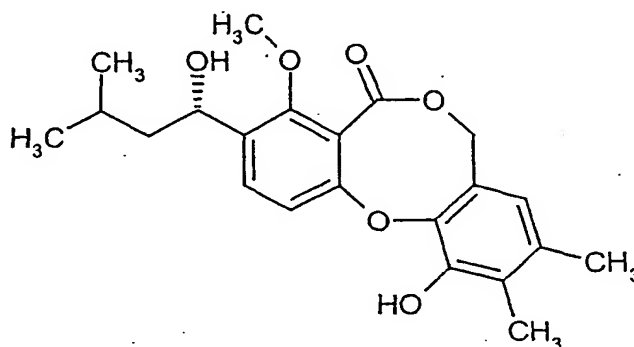
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.48 (m, 1H), 1.62-1.87 (m, 2H), 2.00 (d, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm

MS (DCI): m/z = 516 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.91 min.

Beispiel C-XII

9,10-Dimethyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-IV aus 200 mg (0.401 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XI. Es werden 83 mg (54% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.49 (m, 1H), 1.63-1.87 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 3H), 6.19 (br. s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm

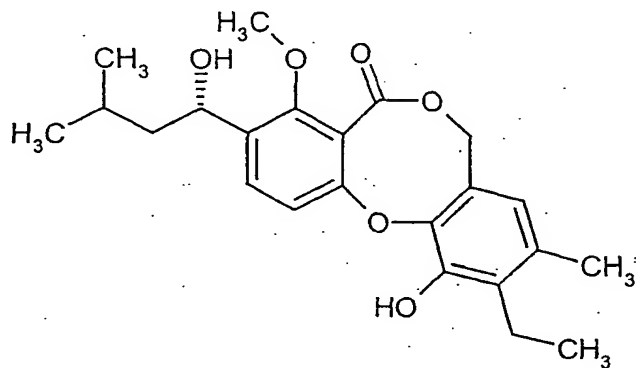
MS (DCI): m/z = 404 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.83 min.

Beispiel C-XIII

11-Hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-10-ethyl-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

5



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-IV aus 100 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XI sowie 1.19 ml (6.0 mmol) Tetraethylzinn. Es werden 32 mg (40% d.Th.) Produkt erhalten.

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.15 (t, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.62-1.87 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.13 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm

MS (ESIneg): m/z = 399 (M-H) $^-$

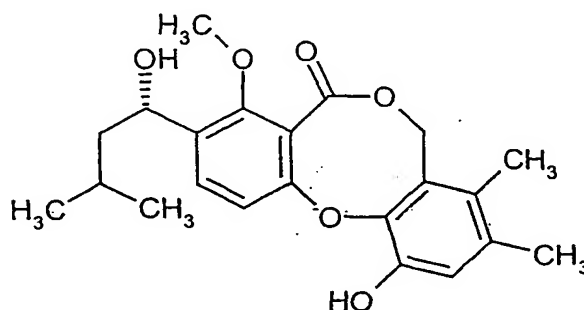
15

HPLC (Methode 1): R_t = 4.83 min.

- 290 -

Beispiel C-XIV

11-Hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-8,9-dimethyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Beispiel C-XIV wird analog zu Beispiel B-IV aus 200 mg (0.44 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-II und 1.84 ml (13.3 mmol) Tetramethylzinn hergestellt. Es werden 167 mg (97% d.Th.) Produkt erhalten.

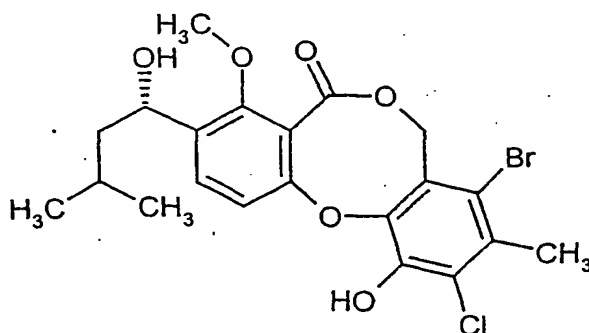
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.40-1.59 (m, 1H), 1.60-1.89 (m, 2H), 2.01 (br. d, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.03-5.14 (m, 1H), 5.18-5.36 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 7.57 (d, 1H) ppm

LC-MS (Methode 5): R_t = 3.79 min.

MS (ESIpos): m/z = 450 ($\text{M} + \text{Na} + \text{CH}_3\text{CN}$) $^+$.

Beispiel C-XV

8-Brom-10-chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Beispiel C-XV wird analog zu Beispiel A-XLII aus 150 mg (0.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-II, 49 mg (0.37 mmol) N-Chlorsuccinimid und 87 mg (0.32 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat hergestellt. Es werden 65 mg (40% d.Th.) Produkt erhalten.

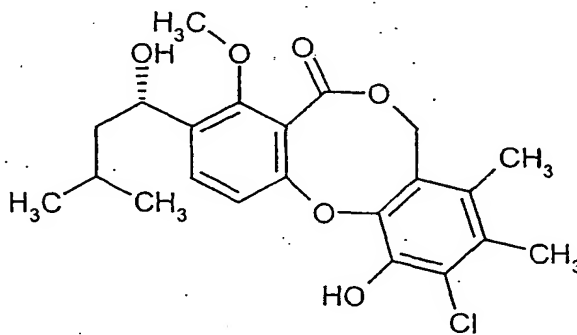
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.39-1.90 (m, 3H), 2.09 (br. s, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (dd, 1H), 5.33-5.55 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm

LC-MS (Methode 4): R_t = 4.45 min.

MS (ESI^{neg}): m/z = 483 (M-H^-).

Beispiel C-XVI

10-Chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-8,9-dimethyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Beispiel C-XVI wird analog zu Beispiel B-IV aus 140 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XV und 0.48 ml (3.46 mmol) Tetramethylzinn hergestellt. Die Ausbeute beträgt 71 mg (73% d.Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 1H), 2.02 (br. s, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (dd, 1H), 5.19-5.31 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm

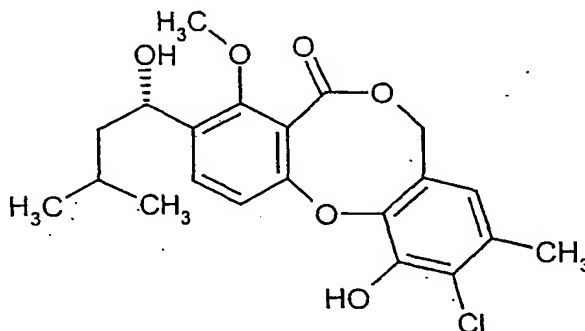
LC-MS (Methode 4): R_t = 3.58 min.

MS (ESI^{neg}): m/z = 419 (M-H^-).

Beispiel C-XVII

10-Chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

5



67 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XV werden in Isopropanol (6.7 ml) gelöst und mit 3.9 mg (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 55.1 mg (0.21 mmol) Kaliumphosphat-Trihydrat versetzt. Man erhitzt 2 h unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen filtriert man über Kieselgur, wäscht mit Isopropanol nach und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 44 mg (78% d.Th.) Produkt erhalten.

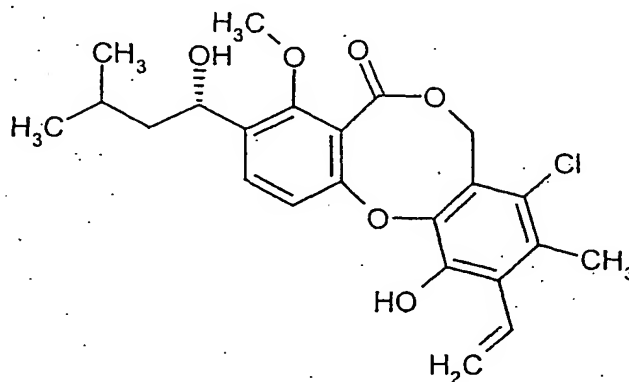
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H), 2.03 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.39 (br. s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm

LC-MS (Methode 4): R_t = 3.31 min.

MS (ESI^{neg}): m/z = 405 (M-H)⁻.

Beispiel C-XVIII

8-Chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-10-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

In einem Schlenkkolben werden unter Argon 400 mg (0.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-LIII eingewogen und in 16 ml Dimethylformamid gelöst. Dann gibt man 218 mg (0.19 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 4.81 ml (16.5 mmol) Tributylvinylzinn hinzu. Unter Rühren wird über Nacht auf 120°C erhitzt. Dann wird Wasser zugegeben, mit Ethylacetat extrahiert und vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Es werden 185 mg (51.9% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.40-1.90 (m, 3H), 2.00 (br. s, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.17-5.23 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm

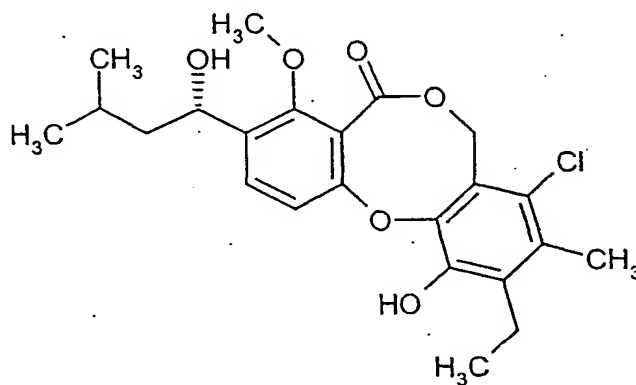
15

HPLC (Methode 1): R_t = 5.2 min.

MS (DCI): m/z = 450 (M+NH₄)⁺.

Beispiel C-XIX

8-Chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-10-ethyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

Beispiel C-XIX wird analog zu Beispiel B-IV aus 60 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-LIII, 33 mg (0.03 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 435 mg (1.85 mmol) Tetraethylzinn hergestellt. Die Ausbeute beträgt 7.7 mg (14% d.Th.).

10

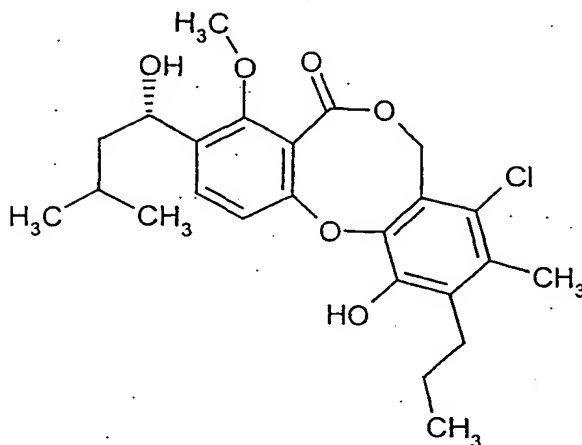
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.13 (t, 3H), 1.38-1.88 (m, 3H), 2.05-2.20 (br. s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.78 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.02-5.14 (m, 1H), 5.41 (dd, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

15

Beispiel C-XX

8-Chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-10-propyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

- 295 -

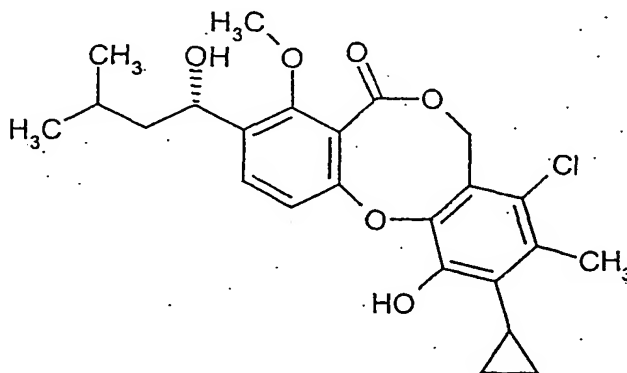


Beispiel C-XX wird analog zu Beispiel B-IV aus 60 mg (0.124 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-LIII, 33 mg (0.028 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 539 mg (1.853 mmol) Tetra-n-propylzinn hergestellt. Die Ausbeute beträgt 18.4 mg (33% d.Th.).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.05 (m, 9H), 1.43-1.88 (m, 5H), 1.92 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.13 (m, 1H), 5.42 (dd, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

Beispiel C-XXI

8-Chlor-10-cyclopropyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



a) Darstellung von 2,4,6-Tricyclopropylboroxin:

0.79 ml (7 mmol) Trimethylborat werden in 7 ml THF gelöst und bei -78°C mit 14 ml (7 mmol) einer 0.5 M Lösung von Cyclopropylmagnesiumbromid in THF versetzt. Die Lösung wird anschließend aufgetaut, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 40 ml 1 M Salzsäure versetzt. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, der organische Extrakt wird eingeeengt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung direkt weiterverwendet.

Ausbeute: 537 mg (37% d.Th.)

GC-MS (Methode 9): $R_t = 5.47$ min., $m/z = 204$ (M)⁺.

b) Cyclopropylierung:

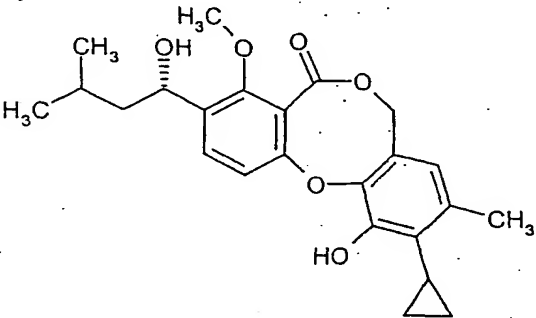
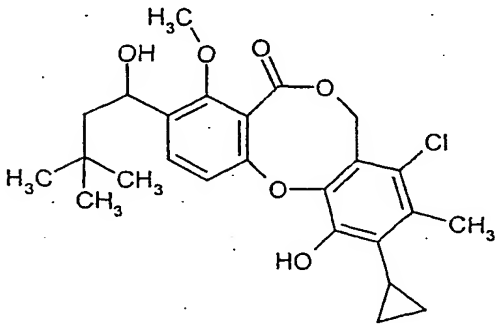
In einem ausgeheizten und mit Argon durchströmten Schlenkkolben werden 432 mg (0.89 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-LIII, 950 mg (4.67 mmol) 2,4,6-Tricyclopropylboroxin, 31 mg (0.03 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 378 mg (1.78 mmol) Kaliumphosphat in 4.8 ml Toluol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Dann wird auf Kieselgel aufgezogen und chromatographisch gereinigt (Biotage 25S Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 3+1). Es werden 263 mg (56% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.51-0.78$ (m, 4H), 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.40-2.00 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.3$ min.

MS (DCI): $m/z = 464$ (M+NH₄)⁺.

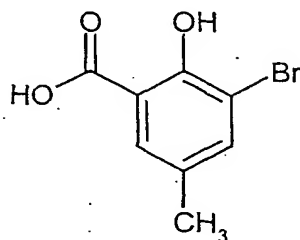
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
XXII		MS (DCI): $m/z = 430$ $(M+NH_4)^+$
XXIII		MS (DCI): $m/z = 478$ $(M+NH_4)^+$ LC-MS (Methode 5): $m/z = 459 [M-H]^-$, $R_t = 3.77$ min.

Beispiel C-XXIV

3-Brom-2-hydroxy-5-methylbenzoesäure

5



10

30.0 g (197 mmol) 2-Hydroxy-5-methylbenzoesäure werden in 300 ml Eisessig gelöst. Unter Eiskühlung werden 11.17 ml (34.66 g, 217 mmol) Brom hinzugegeben. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde lang gerührt. Dann wird der Ansatz mit Eiswasser versetzt und im Eisbad zur vollständigen

- 298 -

Kristallisation stehen gelassen. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser farblos gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 40.20 g (Reinheit 83%, 73% d.Th.)

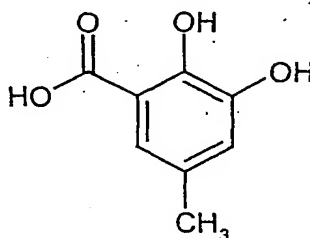
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 10.87 (s, 1H) ppm

HPLC (Methode 1): R_t = 4.3 min.

MS (DCI): m/z = 248 / 250 (M+NH₄)⁺.

Beispiel C-XXV

2,3-Dihydroxy-5-methylbenzoesäure



Die Herstellung erfolgt analog zu D.D. Weller, E.P. Stirchak, *J. Org. Chem.* **48**, 4873-4879 (1983):

500 ml Wasser werden unter Vakuum entgast und mit Argon gespült. Dann werden 56 g (1.4 mol) Natriumhydroxid darin gelöst. 0.57 g (2.31 mmol) Kupfer(II)sulfat-Pentahydrat werden zugegeben und die Mischung etwa 20 min lang bei Raumtemperatur gerührt. 12.00 g (52 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXIV werden in einem zuvor evakuierten und dann mit Argon belüfteten Kolben vorgelegt und die wässrige Lösung von Kupfersulfat und Natriumhydroxid wird zugegeben. Der Ansatz wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Dann lässt man abkühlen und säuert unter Eiskühlung mit konzentrierter Salzsäure an. Es wird mit 5 Portionen Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden 40 min lang mit Aktivkohle gekocht und dann eingengt. Der Rückstand enthält das Produkt in einer Reinheit von 68%.

Ausbeute: 5.63 g (44% d.Th.)

- 299 -

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2.30 (s, 3H), 6.58-6.77 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 10.39 (s, 1H) ppm

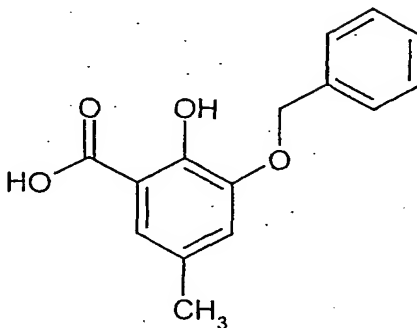
HPLC (Methode 1): R_t = 3.4 min.

MS (DCI): m/z = 186 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

5

Beispiel C-XXVI

3-(Benzyloxy)-2-hydroxy-5-methylbenzoesäure



10

19.00 g (86 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXV werden in 491 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. 11.31 g Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Paraffin, 283 mmol) werden zugegeben und der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Gasentwicklung nach etwa 30 Minuten werden 11.21 ml (94.22 mmol) Benzylbromid zugegeben. Der Ansatz wird bei 60°C 3 h lang gerührt. Dann wird mit 100 ml Wasser versetzt, unter Kühlung wird mit ca. 70 ml 6 M Salzsäure auf pH 3 angesäuert und dann mit Ethylacetat extrahiert. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Cyclohexan 1:1, dann Dichlormethan/Methanol 100:1).

20

Ausbeute: 16.14 g (Reinheit 78%, 57% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2.25 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.21-7.50 (m, 6H), 8.00 (s, 1H), 11.37 (s, 1H) ppm

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

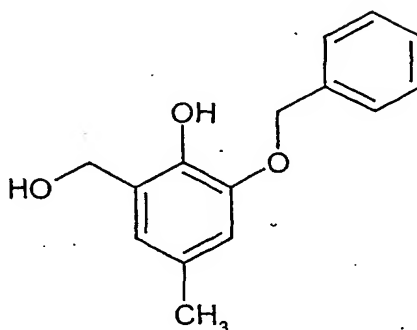
25

MS (DCI): m/z = 276 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

- 300 -

Beispiel C-XXVII

2-(Benzyloxy)-6-(hydroxymethyl)-4-methylphenol



5

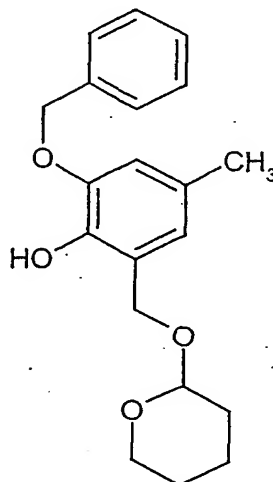
115 g (445.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXVI werden in 4.4 l Tetrahydrofuran unter Argon vorgelegt. Anschließend werden 1.34 l (1.34 mol) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran unter Eiskühlung bei Raumtemperatur zugetropft. Es wird 30 min bei Raumtemperatur und 1 Stunde unter Rückfluss gerührt. Es wird abgekühlt, vorsichtig mit Ethylacetat (2 l) verdünnt, mit 1 l Wasser versetzt und dann mit 1 N Salzsäure (ca. 4 l) angesäuert. Nach Zusatz von 900 g festem Natriumchlorid werden nochmals 8 l Ethylacetat zugegeben, die Phasen getrennt, die Ethylacetat-Phase getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an 3 kg Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 → 1:1). Es werden 72 g (66% d.Th.) Produkt erhalten.

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (s, 3H), 4.69 (s, 3H), 5.08 (s, 3H), 5.81 (br. s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.31-7.46 (m, 5H) ppm.

Beispiel C-XXVIII

2-(Benzyloxy)-4-methyl-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenol



5

3.20 g (13.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXVII werden in 150 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 70 mg (0.39 mmol) p-Toluolsulfonsäure zugegeben und anschließend 1.43 ml (15.72 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran unter kräftigem Rühren langsam zugetropft. Der Ansatz wird bei 0°C weiter gerührt, bis die Umsetzung vollständig ist (DC-Kontrolle). Dann wird die Mischung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dabei kräftig gerührt. Man gibt etwas Wasser hinzu und extrahiert mit Dichlormethan. Der organische Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

10

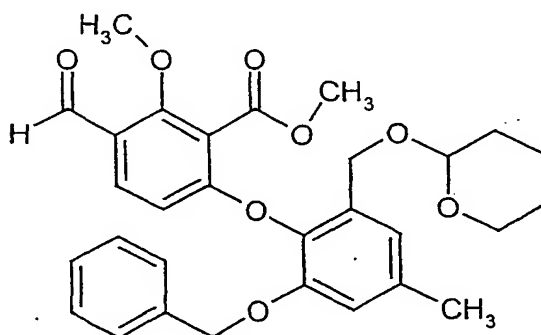
Ausbeute: 4.18 g (Reinheit 79%, 77% d.Th.)

15

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.1$ min.

Beispiel C-XXIX

Methyl 6-{2-(benzyloxy)-4-methyl-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy}-3-formyl-2-methoxybenzoat



5

Beispiel C-XXIX wird analog zu Beispiel B-XVIII aus 10 g (36.6 mmol) Methyl-6-brom-3-formyl-2-methoxybenzoat sowie 18 g (54.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXVIII hergestellt. Die Ausbeute beträgt 15.1 g (79% d.Th.).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.31-1.75 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.39-3.87 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.36-4.74 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.07-7.32 (m, 5H), 7.70 (d, 1H), 10.21 (s, 1H) ppm

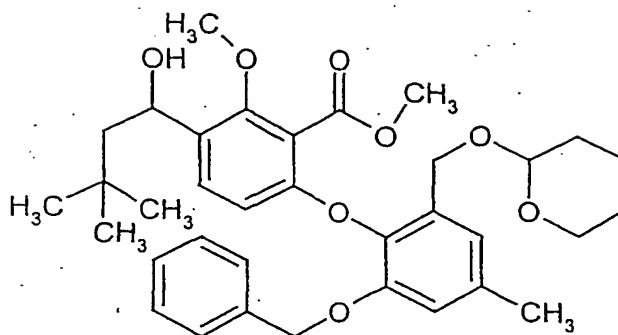
HPLC (Methode 1): R_t = 5.35 min.

MS (DCI): m/z = 538 (M+NH₄)⁺.

15

Beispiel C-XXX

Methyl 6-{2-(benzyloxy)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy}-3-(1-hydroxy-3,3'-dimethylbutyl)-2-methoxybenzoat



Zur Herstellung des Grignard-Reagenzes werden 752 mg (30.9 mmol) Magnesiumspäne vorgelegt, im Vakuum ausgeheizt, nach dem Abkühlen unter Argon mit einem Iodkristall versetzt und erhitzt, bis Ioddämpfe sichtbar werden. Anschließend wird nach Abkühlen mit 15 ml trockenem Diethylether überschichtet. Dann werden einige Tropfen Neopentylbromid hinzugegeben und das Gemisch bis zum Anspringen der Reaktion erwärmt. Die restliche Menge Neopentylbromid [insgesamt 5.39 ml (30.9 mmol)], gelöst in 15 ml Diethylether, wird zugetropft und das Gemisch anschließend noch 30 Minuten im Ölbad unter Rückfluß erhitzt, bis sich die größte Menge des Magnesiums aufgelöst hat. Nach dem Abkühlen wird diese Grignard-Lösung zu einer -78°C kalten Lösung von 6.44 g (12.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXIX in 75 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 3 Stunden bei -78°C wird die Reaktionslösung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, durch Kieselgel filtriert und im Vakuum eingeeengt. Es werden 6.25 g (85% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (s, 9H), 1.35-1.71 (m, 9H), 2.35 (s, 3H), 3.40-3.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.37-4.77 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.10-7.33 (m, 6H), 7.70 (d, 1H) ppm.

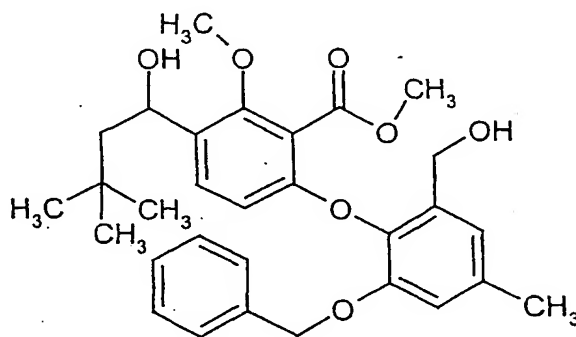
HPLC (Methode 2): R_t = 5.72 min.

MS (DCI): m/z = 610 (M+NH₄)⁺.

- 304 -

Beispiel C-XXXI

Methyl 6-[2-(benzyloxy)-6-(hydroxymethyl)phenoxy]-3-(1-hydroxy-3,3'-dimethylbutyl)-2-methoxybenzoat



5

21.8 g (36.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXX werden in 150 ml Methanol gelöst, mit 32 mg (0.18 mmol) p-Toluolsulfonsäure, gelöst in 40 ml Wasser, versetzt und 3 Stunden auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohgemisch wird mit ca. 50 ml Wasser aufgenommen und viermal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, durch Kieselgel filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 100:0 → 30:70 innerhalb von 80 min, Durchflussrate: 80 ml/min). Es werden 11.5 g (61% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (s, 9H), 1.52-1.77 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.68 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.55 (d, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.12-7.33 (m, 6H), 7.70 (d, 1H) ppm
MS (DCI): m/z = 526 (M+NH₄)⁺.

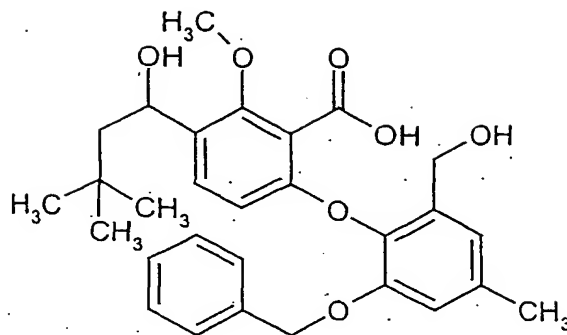
20

Beispiel C-XXXII

6-[2-(Benzyloxy)-6-(hydroxymethyl)phenoxy]-3-(1-hydroxy-3,3'-dimethylbutyl)-2-methoxybenzoesäure

25

- 305 -



- 5.5 g (10.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXXI werden in 150 ml Methanol gelöst, mit 12.1 g (216.5 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und 9 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird unter vermindertem Druck eingeeengt und anschließend in 50 ml Wasser aufgenommen. Es wird zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. Es werden 5.35 g (100% d.Th.) Produkt erhalten.

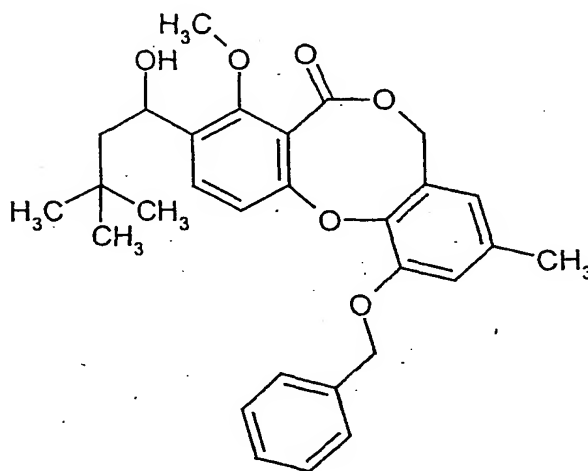
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.76$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 495$ ($M+H$)⁺.

- 306 -

Beispiel C-XXXIII

11-(Benzyloxy)-3-(1-hydroxy-3,3'-dimethylbutyl)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



5

3.11 g (6.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXXII werden in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 5.47 ml (39.26 mmol) Triethylamin versetzt. Diese Lösung wird mittels einer Spritzenpumpe innerhalb von 8 Stunden unter Argon zu einer 70°C warmen Lösung von 5.02 g (19.63 mmol) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid in 210 ml Acetonitril zudosiert. Nach der Zugabe wird 8 Stunden bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 10:90). Es werden 2.40 g (80% d.Th.) Produkt erhalten.

15

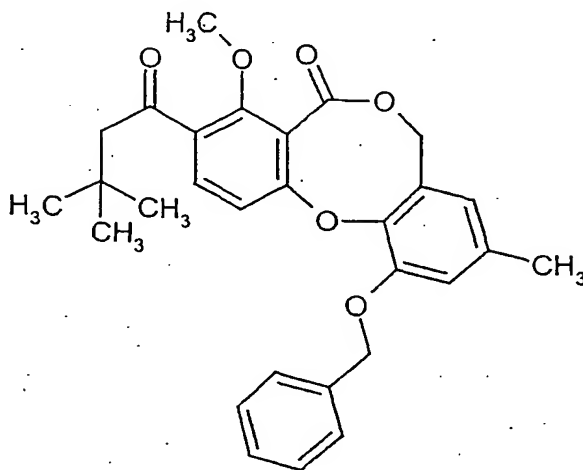
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (s, 9H), 1.49-1.73 (m, 2H), 1.83 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.68 (t, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.55 (d, 2H), 5.04-5.24 (m, 5H), 6.46 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.54 (m, 5H), 7.57 (d, 1H) ppm

20

MS (DCI): m/z = 494 (M+NH₄)⁺.

Beispiel C-XXXIV

11-(Benzyloxy)-4-methoxy-9-methyl-3-(3,3'-dimethylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo-
[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Beispiel C-XXXIV wird analog zu Beispiel A-XXIX aus 2.05 g (4.30 mmol) der
Verbindung aus Beispiel C-XXXIII, 1.85 g (8.59 mmol) Pyridiniumchlorochromat
und 0.88 g (8.59 mmol) basischem Aluminiumtrioxid hergestellt. Die Ausbeute
beträgt 1.70 g (83% d.Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 3.96 (s,
3H), 5.10 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.47 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.30-7.53
(m, 5H), 7.59 (d, 1H) ppm

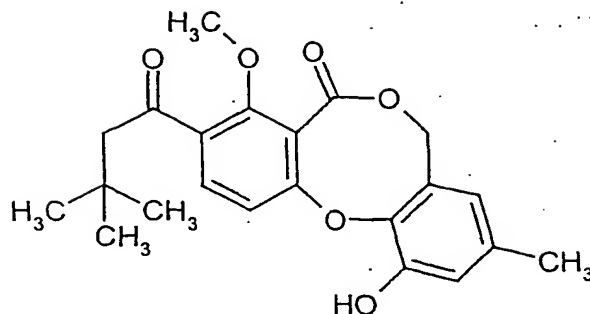
HPLC (Methode 2): R_t = 5.58 min.

MS (DCI): m/z = 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 492 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel C-XXXV

11-Hydroxy-4-methoxy-9-methyl-3-(3,3'-dimethylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g]-
[1,5]dioxocin-5-on

- 308 -



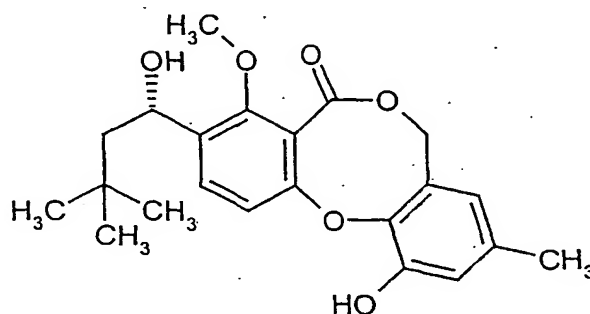
Beispiel C-XXXV wird analog zu Beispiel C-IV aus 1.42 g (2.99 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXXIV und 1.45 g (8.96 mmol) Eisentrichlorid hergestellt. Die Ausbeute beträgt 0.72 g (63% d.Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.95 (d, 1H) ppm

MS (DCI): m/z = 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 402 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel C-XXXVI

11-Hydroxy-3-[(1S)-hydroxy-3,3'-dimethylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 98 mg (0.66 mmol) (1R, 2S)-Aminoindan-2-ol in 32 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 5.85 ml (32.88 mmol) Boran- N,N -Diethylanilin-Komplex versetzt. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird das Gemisch auf 0°C gekühlt und mit 3.16 g (8.2 mmol) der Verbindung aus

Beispiel C-XXXV, gelöst in 32 ml Tetrahydrofuran, versetzt. Innerhalb von 16 Stunden wird unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Dann werden 15 ml Methanol tropfenweise unter kräftigem Rühren hinzugefügt, die Lösung im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan, dann Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 → 3:2). Es werden 2.642 g (83% d.Th.) des Produktes als Enantiomeregemisch erhalten. Anschließende chromatographische Enantiomerentrennung an chiraler Phase [Chiralpak AD, 350 x 30 mm, 20 µm; Eluent: Isopropanol / Methanol + 0.2% Diethylamin 90:10; Fluss: 100 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 220 nm] liefert 1.65 g (52% d.Th.) der Titelverbindung.

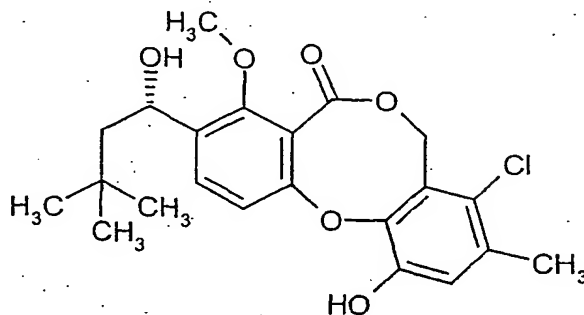
$R_t = 8.17$ min. [Säule: Chiralpak AD, Eluent: Isopropanol/Methanol/Diethylamin 83:17:0.2; Fluss: 1.0 ml/min; Detektion: 250 nm]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (s, 9H), 1.51-1.72 (m, 2H), 1.85 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.18 (m, 1H), 6.00 (br. s, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.51 (d, 1H) ppm

MS (DCI): $m/z = 404$ ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel C-XXXVII

8-Chlor-9-methyl-11-hydroxy-3-[(1S)-hydroxy-3,3'-dimethylbutyl]-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



1.52 g (3.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXXVI werden in 15 ml Ethanol und 15 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 553 mg (4.14 mmol) N-Chlorsuccinimid

- 310 -

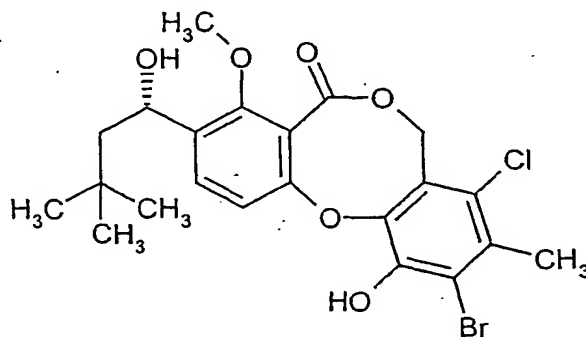
werden 1.034 g (3.83 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat zugesetzt. Der Ansatz wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit der doppelten Menge Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird viermal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen werden zusammengefasst, über Natriumsulfat getrocknet und
5 eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch über eine Kieselgel-Säule getrennt (Laufmittel: Cyclohexan, dann Cyclohexan/Ethylacetat 30:70). Es werden 1.13 g (68% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.03 (s, 9H); 1.56-1.69 (m, 2H), 1.88 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.32-5.51 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.82 (d,
10 1H), 6.94 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm

MS (DCI): m/z = 438 (M+NH₄)⁺.

Beispiel C-XXXVIII

8-Chlor-9-methyl-10-brom-11-hydroxy-3-[(1S)-hydroxy-3,3'-dimethylbutyl]-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on
15 methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



1.13 g (2.69 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXXVII werden in 35 ml
20 Ethanol gelöst, mit 527 mg (2.96 mmol) N-Bromsuccinimid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Kartusche chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Ethylacetat 100:0 → 10:90). Es
25 werden 1.16 g (86% d.Th.) Produkt erhalten.

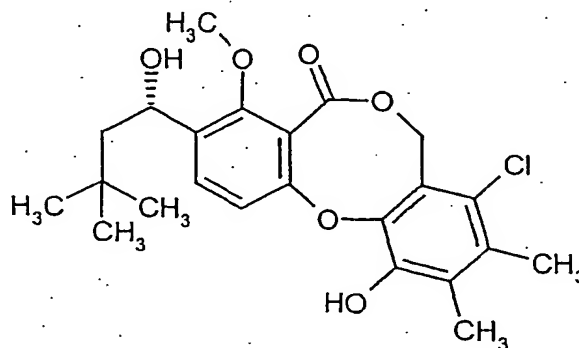
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (s, 9H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.92 (d, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.13-5.19 (m, 1H), 5.32-5.50 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm

MS (ESIpos): m/z = 500 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Beispiel C-XXXIX

8-Chlor-9,10-dimethyl-11-hydroxy-3-[(1S)-hydroxy-3,3'-dimethylbutyl]-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on.



10

Beispiel C-XXXIX wird analog zu Beispiel B-IV aus 200 mg (0.40 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXXVIII, 716 mg (4.00 mmol) Tetramethylzinn und 46 mg (0.04 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) hergestellt. Die Ausbeute beträgt 99 mg (57% d.Th.).

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (s, 9H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.86 (d, 1H), 2.29 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 5.12-5.21 (m, 1H), 5.32-5.51 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm

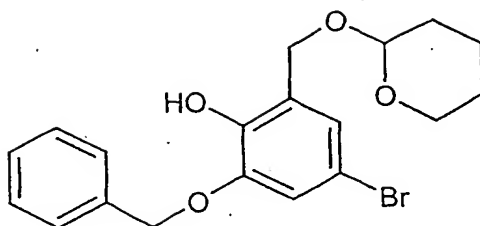
MS (DCI): m/z = 452 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

20

Beispiel C-XL

2-(Benzyloxy)-4-brom-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenol

- 312 -



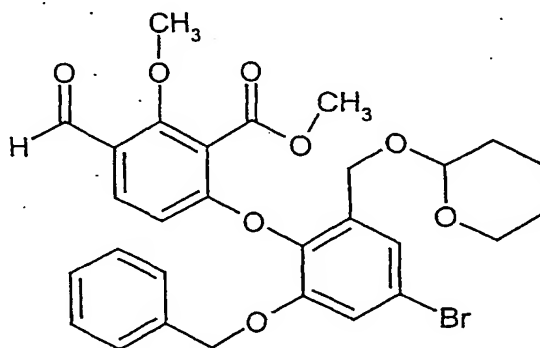
Die Titelverbindung wird ausgehend von Methyl 5-brom-2,3-dihydroxybenzoat [N.K. Yee, L.J. Nummy, P.P. Roth, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **6** (19), 2279-2280 (1996)] analog zu den Beispielen B-XV, B-XVI und B-XVII hergestellt (vgl. Schema 1-15).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.45-1.95 (m, 6H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.80 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.31-7.45 (m, 5H) ppm

MS (DCI): m/z = 410 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel C-XLI

Methyl 6-{2-(benzyloxy)-4-brom-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy}-3-formyl-2-methoxybenzoat



Beispiel C-XLI wird analog zu Beispiel B-XVIII aus 10.00 g (36.62 mmol) Methyl 6-brom-3-formyl-2-methoxybenzoat und 14.4 g (36.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XL hergestellt. Die Ausbeute beträgt 9.8 g (46% d.Th.).

- 313 -

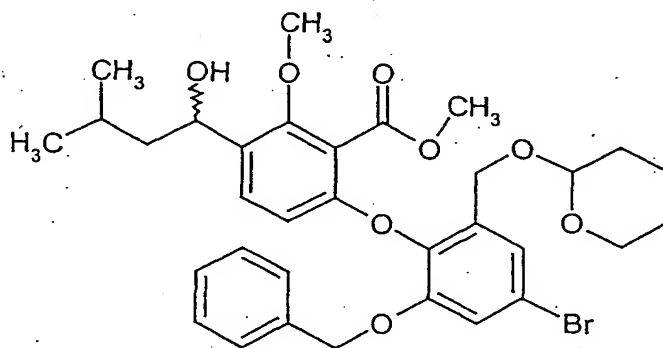
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.38-1.78 (m, 6H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.42 (d, 1H), 4.62-4.71 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.41 (d, 1H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.71 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 602 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

5

Beispiel C-XLII

Methyl 6-{2-(benzyloxy)-4-brom-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy}-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-2-methoxybenzoat



10

15

20

Unter Argon werden 7.5 g (12.81 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XLI in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, mit 3.66 g (38.4 mmol) Magnesiumchlorid versetzt und 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit wird abgekühlt und dann bei Raumtemperatur 3.1 g (19.22 mmol) Isobutylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Diethylether) zutropft. Nach dem Zutropfen wird auf 60°C erhitzt und 2 Stunden lang nachgerührt. Der Ansatz wird abgekühlt und mit 300 ml 10%-iger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Es wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 8:1 → 3:1). Es werden 3.6 g (41% d.Th.) des Produkts erhalten.

- 314 -

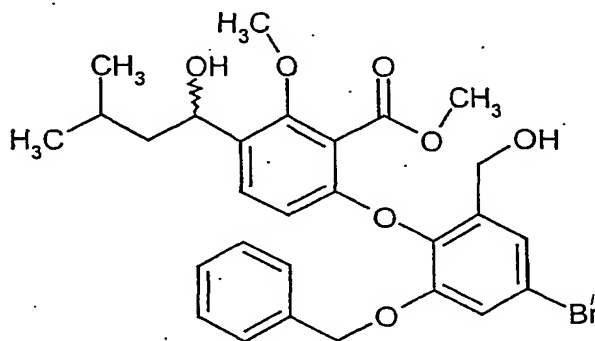
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (dd, 6H), 1.38-1.88 (m, 10H), 3.40-3.56 (m, 1H), 3.72-3.95 (m, 7H), 4.48 (dd, 1H), 4.62-4.78 (m, 2H), 4.93-5.08 (m, 3H), 6.32 (d, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.19-7.35 (m, 6H) ppm

MS (DCI): m/z = 660 (M+NH₄)⁺.

5

Beispiel C-XLIII

Methyl 6-[2-(benzyloxy)-4-brom-6-(hydroxymethyl)phenoxy]-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-2-methoxybenzoat



10

Unter Argon werden 0.5 g (0.78 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XLII in 10 ml Ethanol gelöst und mit 19.5 mg (0.08 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz versetzt. Es wird auf 55°C (Badtemperatur) erhitzt und bei dieser Temperatur 1.5 Stunden lang gerührt. Der Ansatz wird mit Triethylamin versetzt, etwas eingengt und direkt über präparative HPLC aufgereinigt. Es werden 341 mg (78% d.Th.) des Produkts erhalten.

15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.38-1.88 (m, 4H), 2.62 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 4.95-5.08 (m, 3H), 6.33 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.19-7.38 (m, 6H) ppm

20

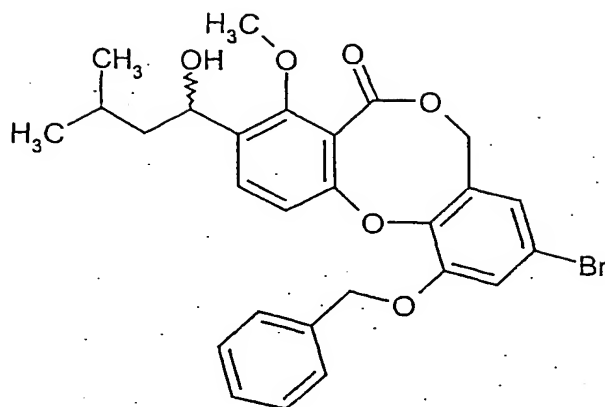
MS (ESIpos): m/z = 581 (M+Na)⁺.

Beispiel C-XLIV

11-(Benzyloxy)-9-brom-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo-[b,g][1,5]dioxocin-5-on

25

- 315 -



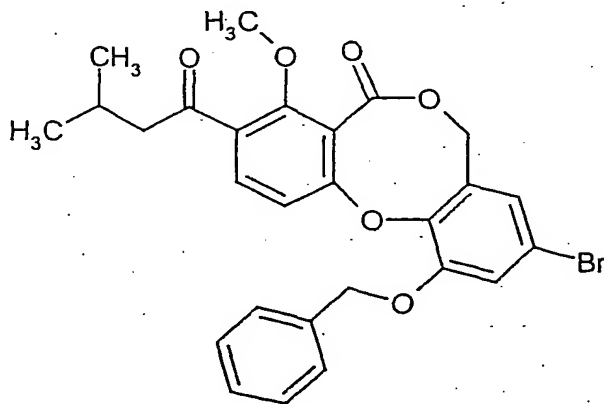
Beispiel C-XLIV wird analog zu Beispiel B-XXI aus 2.00 g (3.58 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XLIII hergestellt. Die Ausbeute beträgt 1.37 g (73% d.Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.38-1.88 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.13 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.33-7.53 (m, 5H), 7.58 (d, 1H) ppm

MS (ESIpos): m/z = 549 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Beispiel C-XLV

11-(Benzyloxy)-9-brom-4-methoxy-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-5-on



- 316 -

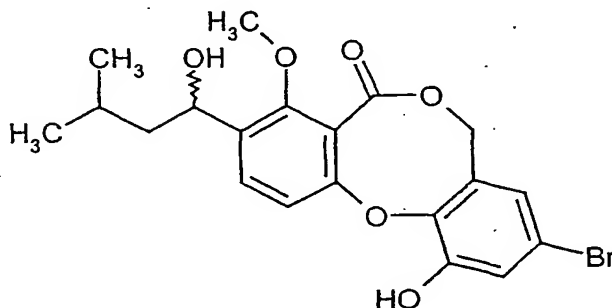
1.93 g (3.66 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XLIV werden unter Argon in 50 ml Dichlormethan gelöst. Es wird auf 0°C abgekühlt und mit 0.6 g (7.32 mmol) Natriumacetat, 200 mg 4 Å-Molekularsieb, 1.58 g (7.32 mmol) Pyridiniumchlorochromat und etwas Kieselgel versetzt. Die Kühlung wird entfernt und der Ansatz bei
5 Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird mit Ethylacetat verdünnt und über eine Kieselgelschicht filtriert. Man wäscht gut mit Ethylacetat nach und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 1.87 g (97% d.Th.) des Produkts erhalten.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (dd, 6H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.82 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.30-7.53 (m, 5H), 7.58 (d, 1H) ppm

MS (ESIpos): m/z = 547 (M+Na)⁺.

15 **Beispiel C-XLVI**

9-Brom-11-hydroxy-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g]-
[1,5]dioxocin-5-on



20

Stufe a):

150 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XLV werden in 2 ml absolutem Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt, mit 370 mg (2.28 mmol) Eisen(III)chlorid versetzt und 1 Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Es wird mit 1 ml Wasser
25 versetzt, mit Ethylacetat verdünnt und über eine Extrelut-Kartusche filtriert. Man wäscht mit 35 ml Ethylacetat nach und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird über

eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 111 mg (83% d.Th.) des freien Phenols erhalten.

Stufe b):

5 Unter Argon werden 105 mg (0.24 mmol) des Phenols in 6 ml Tetrahydrofuran und 0.6 ml Methanol vorgelegt und unter Rühren mit 18.3 mg (0.48 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es werden nochmals 9.2 mg (0.24 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und 1 Stunde lang weitergerührt. Es wird mit 1 ml Wasser versetzt, über eine Extrelut NT3-Kartusche filtriert und eingeeengt. Es werden 117 mg (95% d.Th.) des Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.38-2.02 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.03-5.17 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm

15 MS (ESIpos): m/z = 459 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Das oben erhaltene Enantiomerengemisch kann durch Chromatographie an chiraler Phase getrennt werden [Säule: Daicel Chiralpak AD, 20 mm x 250 mm; Eluent: iso-Hexan/Ethanol 85:15; Fluss: 15 ml/min; Temperatur: 25°C; Detektion: 220 nm]. Die Trennung von 80 mg des Enantiomerengemisches liefert 30 mg (37.5% d.Th.) des Enantiomers I und 32 mg (40% d.Th.) des Enantiomers II.

Enantiomer I:

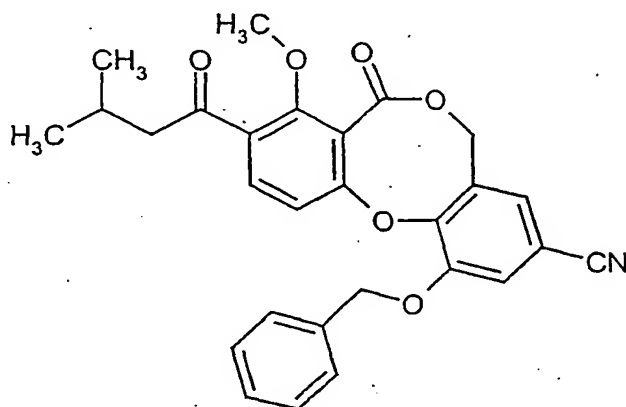
R_t = 13.18 min. [Säule: Chiralpak AD, 4.6 mm x 250 mm; Eluent: iso-Hexan/Ethanol 85:15; Fluss: 1.0 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 220 nm]

25 Enantiomer II:

R_t = 18.36 min. [Säule: Chiralpak AD, 4.6 mm x 250 mm; Eluent: iso-Hexan/Ethanol 85:15; Fluss: 1.0 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 220 nm].

Beispiel C-XLVII

1-(Benzyloxy)-8-methoxy-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-3-carbonitril



5

25 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XLV werden in 0.38 ml DMF gelöst, mit 5.1 mg (0.06 mmol) Kupfer(I)cyanid versetzt und 20 h bei 130°C gerührt. Es werden nochmals 5 mg (0.55 mmol) Kupfer(I)cyanid zugegeben und weitere 4

10

Stunden gerührt. Es wird mit 5 ml Ethylacetat verdünnt und über eine Extrelut-Kartusche filtriert. Man wäscht mit 40 ml Ethylacetat nach, engt das Filtrat ein und reinigt den Rückstand über präparative DC (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:2). Es werden 11.6 mg (52% d.Th.) des Produkts erhalten.

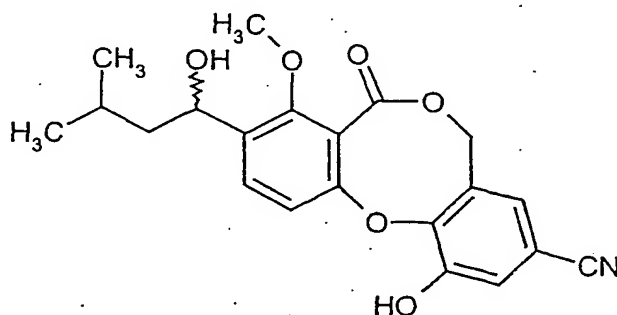
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (dd, 6H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.82 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.31-7.51 (m, 6H), 7.70 (d, 1H) ppm

15

MS (ESIpos): m/z = 472 (M+H)⁺.

Beispiel C-XLVIII

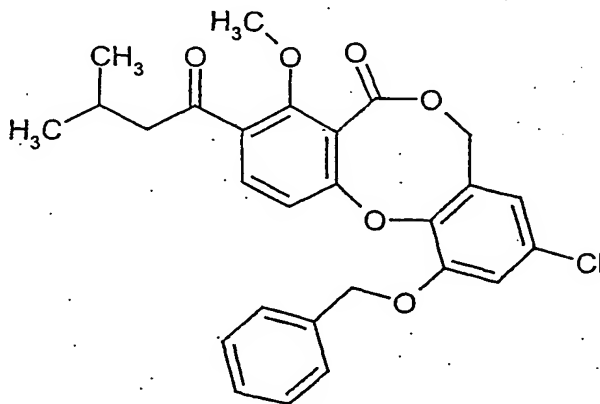
1-Hydroxy-9-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-8-methoxy-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-carbonitril



Beispiel C-XLVIII wird analog zu Beispiel C-XLVI aus 290 mg (0.62 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XLVII und 798 mg (4.92 mmol) Eisentrichlorid hergestellt. Die Ausbeute für die erste Stufe beträgt 241 mg (84% d.Th.). Für die zweite Stufe werden 206 mg (0.54 mmol) des Ketons mit 61 mg (1.62 mmol) Natriumborhydrid umgesetzt. Die Ausbeute für die zweite Stufe beträgt 215 mg (99% d.Th.). MS (DCI): $m/z = 401$ ($M+NH_4$)⁺.

Beispiel C-II

11-(Benzyloxy)-9-chlor-4-methoxy-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-5-on



- 320 -

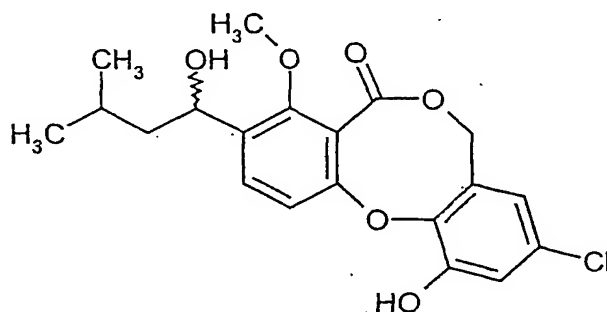
0.5 g (0.95 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XLV werden in 6.5 ml absolutem DMF gelöst, mit 113 mg (1.14 mmol) Kupfer(I)chlorid versetzt und über Nacht bei 130°C gerührt. Der Ansatz wird mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 428 mg (93% d.Th.) des Produkts erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (dd, 6H), 2.12-2.30 (m, 1H), 2.82 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.31-7.52 (m, 5H), 7.68 (d, 1H) ppm

MS (DCI): m/z = 481 (M+H)⁺.

Beispiel C-L

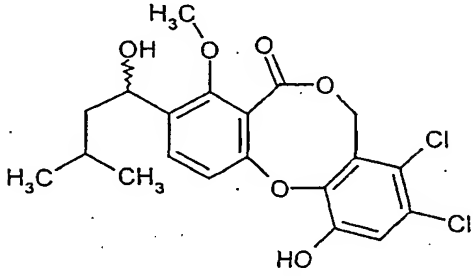
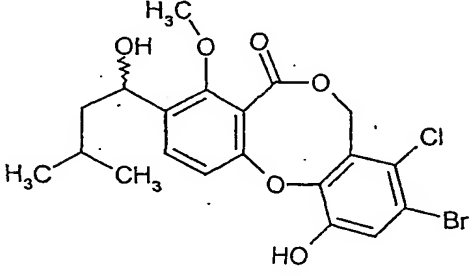
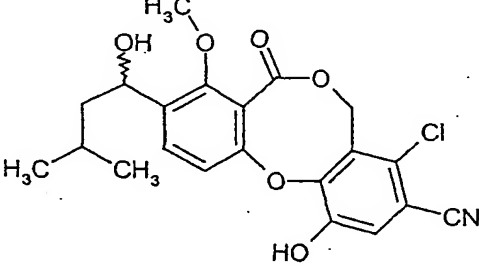
9-Chlor-11-hydroxy-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



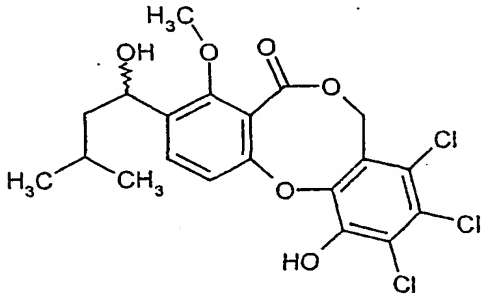
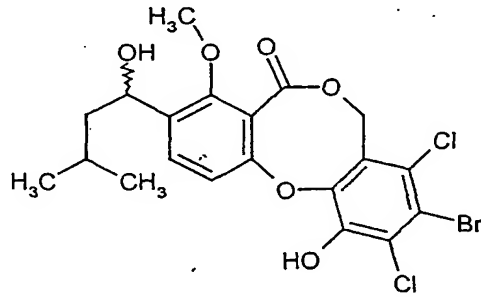
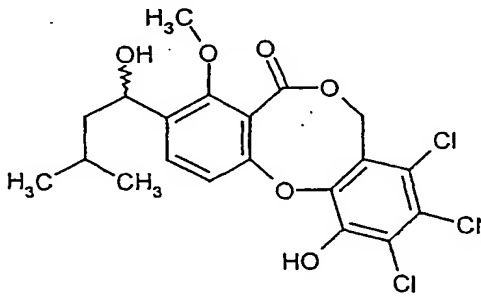
Beispiel C-L wird analog zu Beispiel C-XLVI aus 410 mg (0.85 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-IL und 1.1 g (6.82 mmol) Eisentrichlorid hergestellt. Die Ausbeute für die erste Stufe beträgt 281 mg (84% d.Th.). Für die zweite Stufe werden 250 mg (0.64 mmol) des Ketons mit 73 mg (1.92 mmol) Natriumborhydrid umgesetzt. Die Ausbeute für die zweite Stufe beträgt 264 mg (Reinheit 83%, 87% d.Th.).

MS (DCI): m/z = 410 (M+NH₄)⁺.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog zur Vorschrift des Beispiels A-XLIII aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

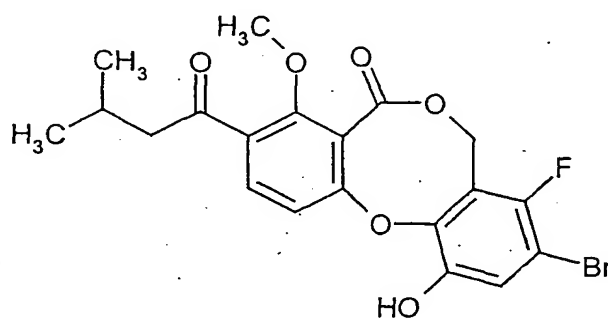
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
LI		MS (DCI): $m/z = 444$ ($M+NH_4$) ⁺
LII		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.99$ (d, 6H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.97 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08-5.13 (m, 1H), 5.41 (dd, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.62 (d, 1H) ppm
LIII		MS (DCI): $m/z = 435$ ($M+NH_4$) ⁺

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog zur Vorschrift des Beispiels A-XLII aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
LIV		MS (DCI): $m/z = 478$ ($M+NH_4$) ⁺
LV		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.99$ (d, 6H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.99 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.07-5.13 (m, 1H), 5.42 (dd, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.62 (d, 1H) ppm
LVI		MS (DCI): $m/z = 469$ ($M+NH_4$) ⁺

Beispiel C-LVII

9-Brom-8-fluor-11-hydroxy-4-methoxy-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



5

10

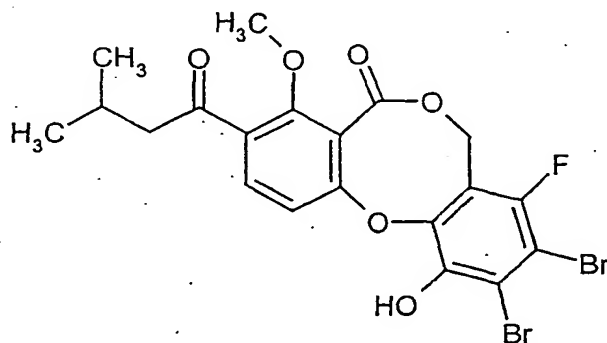
Unter Argon werden 200 mg (0.38 mmol) des Bromids aus Beispiel C-XLV in 1.8 ml absolutem Acetonitril gelöst und mit 121 mg (0.48 mmol) 2,6-Dichlor-1-fluorpyridiniumtetrafluoroborat versetzt. Die entstandene Lösung wird 14 Stunden bei 60°C gerührt. Der Ansatz wird danach eingengt und das Rohprodukt durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 24 mg (7% d.Th.) des Produkts erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (dd, 6H), 2.13-2.30 (m, 1H), 2.82 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.70 (d, 1H) ppm.

15

Beispiel C-LVIII

9,10-Dibrom-8-fluor-11-hydroxy-4-methoxy-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



20

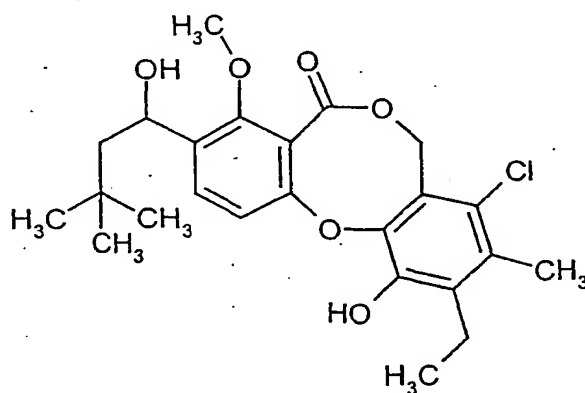
18.5 mg (0.04 mmol) des Phenols aus Beispiel C-LVII werden in 0.35 ml Ethanol in der Hitze gelöst und mit 0.2 ml Wasser, 0.4 mg 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und 14.5 mg (0.08 mmol) N-Bromsuccinimid versetzt. Die entstandene Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden nochmals die gleichen Mengen an N-Bromsuccinimid und 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugesetzt. Nach weiteren 4 Stunden bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Ethylacetat re-extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung des Rückstands erfolgt über präparative DC (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:2). Es werden 11.5 mg (Reinheit 79%, 37% d.Th.) des Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (dd, 6H), 2.16-2.30 (m, 1H), 2.82 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.70 (d, 1H) ppm

MS (ESIpos): m/z = 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel C-LIX

8-Chlor-10-ethyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



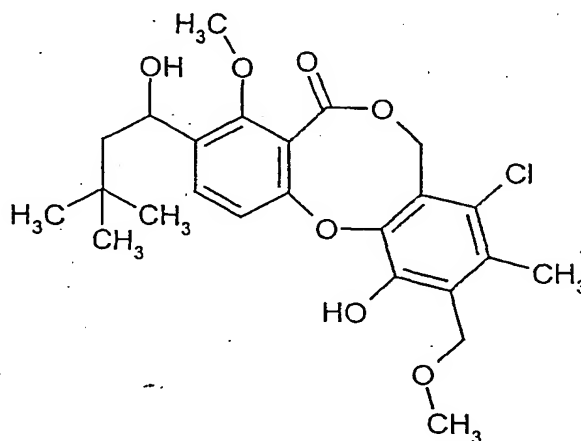
Beispiel C-LIX wird analog zu Beispiel B-IV aus 130 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXXVIII, 917 mg (3.90 mmol) Tetramethylzinn und 75 mg

(0.065 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 1.5 ml DMF + 3.0 ml Toluol hergestellt. Die Ausbeute beträgt 26 mg (22% d.Th.).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9H), 1.16 (t, 3H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.73 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.78 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.16-5.21 (m, 1H), 5.42 (dd, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.

Beispiel C-LX

8-Chlor-11-hydroxy-3-(1-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)-4-methoxy-10-(methoxymethyl)-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 92 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-XXXVIII in 2.5 ml absolutem DMF gelöst. Es werden 370 mg (1.10 mmol) Tributyl(methoxymethyl)stannan [Darstellung: J.W. Labadie, D. Tueting, J.K. Stille, *J. Org. Chem.* **48**, 4634-4642 (1983)] und 19.4 mg (0.03 mmol) Bis-(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid zugesetzt und der Ansatz 20 Stunden bei 80°C im geschlossenen Gefäß gerührt. Es wird erneut die gleiche Menge des Katalysators zugesetzt und weitere 16 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dieser Zeit wird abermals die gleiche Menge des Katalysators zugesetzt und weitere 16 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wird abgekühlt, über eine Kieselgelschicht filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Die Ethylacetat-Phase wird zweimal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und

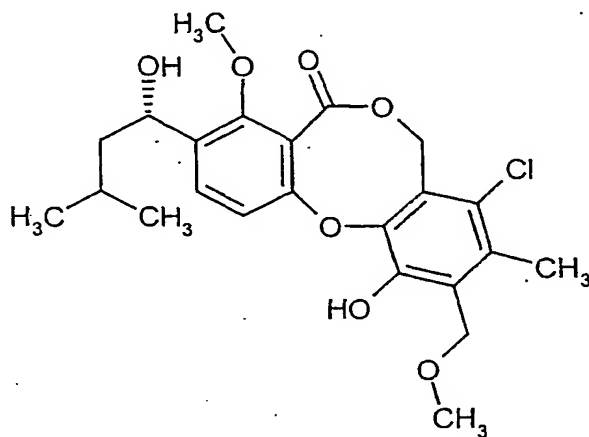
eingengt. Zur Entfernung von Stannan-Resten wird der Rückstand über Kieselgel flash-chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan, dann Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Das erhaltene Rohprodukt wird danach nochmals über präparative HPLC gereinigt. Es werden 22 mg (26% d.Th.) des Produkts erhalten.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (s, 9H), 1.53-1.71 (m, 2H), 2.03 (br. s, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 5.13-5.23 (m, 1H), 5.46 (dd, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm

MS (DCI): m/z = 482 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

10 **Beispiel C-LXI**

8-Chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-10-(methoxymethyl)-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



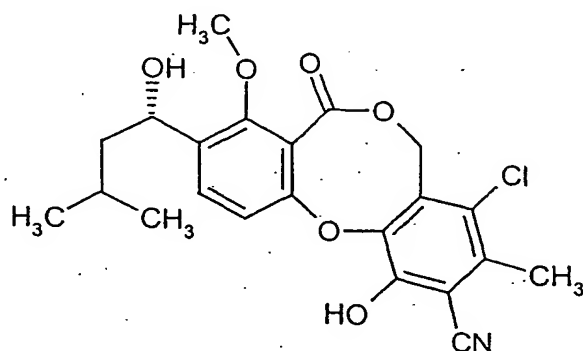
15

Beispiel C-LXI wird analog zu Beispiel C-LX aus 60 mg (0.124 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-LIII, 124 mg (0.371 mmol) Tributyl(methoxymethyl)-stannan und 8.7 mg (0.012 mmol) Bis-(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid hergestellt. Die Ausbeute beträgt 12 mg (21% d.Th.).

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (m, 6H), 1.40-1.88 (m, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 5.03-5.15 (m, 1H), 5.46 (dd, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

Beispiel C-LXII

4-Chlor-1-hydroxy-9-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-2-carbonitril



5

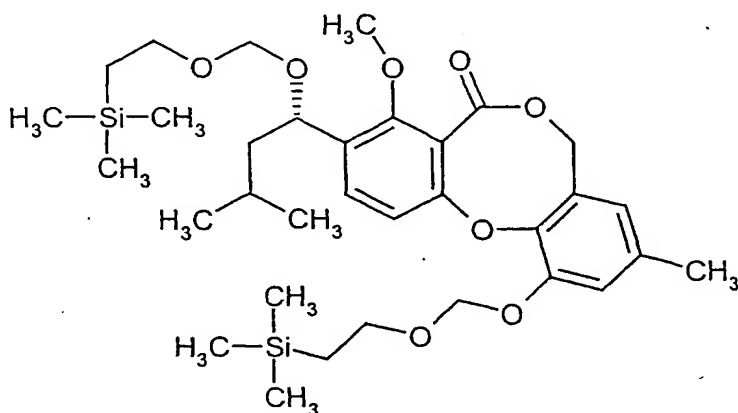
Unter Argon werden 96 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-LIII in 1.3 ml absolutem DMF gelöst, mit 26.6 mg (0.30 mmol) Kupfer(I)cyanid versetzt und 16 Stunden lang bei 130°C gerührt. Der Ansatz wird mit Ethylacetat verdünnt und mit 0.5 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen werden zweimal mit Ethylacetat re-extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 26 mg (30% d.Th.) des Produkts erhalten.

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.38-1.88 (m, 3H), 2.20-2.41 (br. s, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (dd, 1H), 5.40-5.57 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.80 (br. s, 1H) ppm.

Beispiel C-LXIII

4-Methoxy-9-methyl-3-((1S)-3-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}butyl)-
11-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

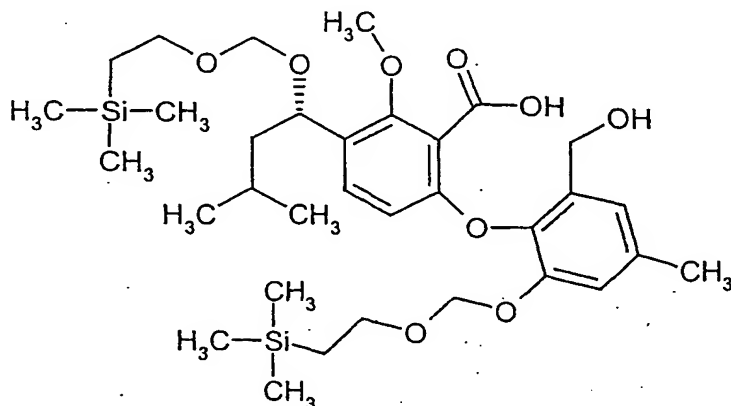
Unter Argon werden 4.0 g (10.74 mmol) Penicillide in 100 ml absolutem Dichlor-
methan gelöst und bei Raumtemperatur mit 8.33 g (64.44 mmol) N,N-Diisopropyl-
ethylamin versetzt. Es werden anschließend langsam 5.37 g (32.22 mmol) (2-Chlor-
10 methoxyethyl)-trimethylsilan zugetropft und bei Raumtemperatur über Nacht
gerührt. Nach dieser Zeit werden erneut 1.39 g (10.74 mmol) N,N-
Diisopropylethylamin, 895 mg (5.37 mmol) (2-Chlormethoxyethyl)-trimethylsilan
und eine Spatelspitze Tetrabutylammoniumiodid zugesetzt. Nach 4 Stunden Rühren
wird zum Ansatz das gleiche Volumen Wasser hinzugegeben. Die wässrige Phase
15 wird viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen
werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat
getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird über eine
Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat
10:1 → 8:2). Es werden 6.37 g (94% d.Th.) des Produkts erhalten.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.02 (s, 9H), 0.04 (s, 9H), 0.82-1.08 (m, 10H),
1.32-1.88 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.65-3.76 (m, 1H), 3.82-3.91 (m,
2H), 3.99 (s, 3H), 4.52 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 5.03-5.13 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.50 (s,
1H), 6.95 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm

MS (DCI): m/z = 650 (M+NH₄)⁺.

Beispiel C-LXIV

6-(2-(Hydroxymethyl)-4-methyl-6-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methoxy}phenoxy)-2-methoxy-3-((1S)-3-methyl-1-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methoxy}butyl)benzoesäure



Beispiel C-LXIV wird analog zu Beispiel A-XLV aus 3.99 g (6.30 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-LXIII und 1.62 g (12.61 mmol) Kaliumtrimethylsilanolat in 25 ml Dichlormethan hergestellt. Die Ausbeute beträgt 4.06 g (99% d.Th.).

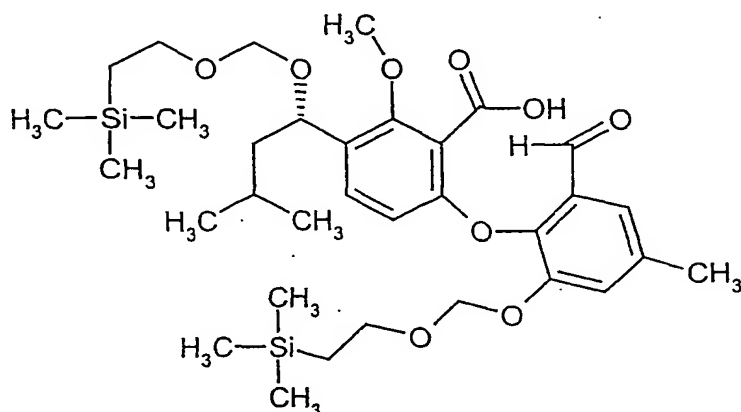
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.03 (s, 9H), 0.01 (s, 9H), 0.84-1.02 (m, 10H), 1.28-1.41 (m, 1H), 1.61-1.88 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 2H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.45-4.58 (m, 4H), 5.01-5.16 (m, 3H), 6.38 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.29 (d, 1H) ppm

MS (DCI): m/z = 668 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel C-LXV

6-(2-Formyl-4-methyl-6-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methoxy}phenoxy)-2-methoxy-3-((1S)-3-methyl-1-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methoxy}butyl)benzoesäure

- 330 -

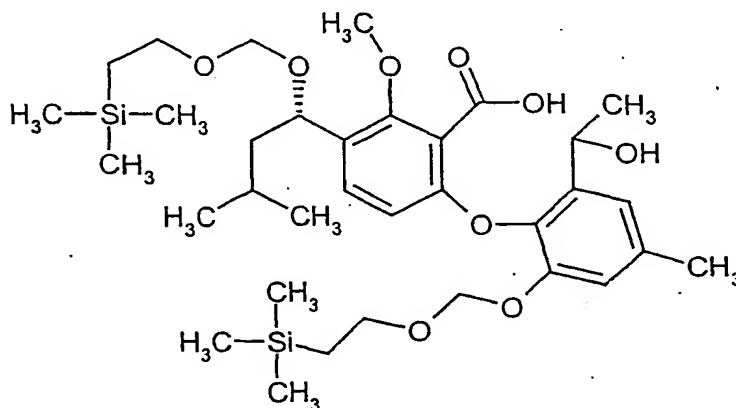


Beispiel C-LXV wird analog zu Beispiel A-XLVI aus 80 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-LXIV und 94 mg (0.22 mmol) Dess-Martin-Periodinan in 0.8 ml Dichlormethan/0.02 ml Pyridin hergestellt. Die Ausbeute des Rohproduktes beträgt 94 mg (80% Reinheit, 94% d.Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.03 (s, 9H), 0.00 (s, 9H), 0.83-1.02 (m, 10H), 1.26-1.40 (m, 1H), 1.60-1.88 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.40-3.51 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.51 (dd, 2H), 5.08 (dd, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.28 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 10.09 (s, 1H) ppm.

Beispiel C-LXVI

6-(2-(1-Hydroxyethyl)-4-methyl-6-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methoxy}phenoxy)-2-methoxy-3-((1S)-3-methyl-1-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methoxy}butyl)benzoesäure



Beispiel C-LXVI wird analog zu Beispiel A-XLVII aus 4.75 g (7.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-LXV und 6.83 ml (20.5 mmol) einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Diethylether in 160 ml Tetrahydrofuran hergestellt. Die Ausbeute des Rohproduktes beträgt 4.53 g (93% d.Th.).

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.01 (s, 18H), 0.79-1.08 (m, 10H), 1.29-1.45 (m, 1H), 1.58-1.95 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.68-3.82 (m, 3H), 3.96/3.97 (s, 3H), 4.42-4.60 (m, 2H), 4.94-5.14 (m, 4H), 6.40 (dd, 1H), 6.97 (br. s, 2H), 7.30 (d, 1H) ppm

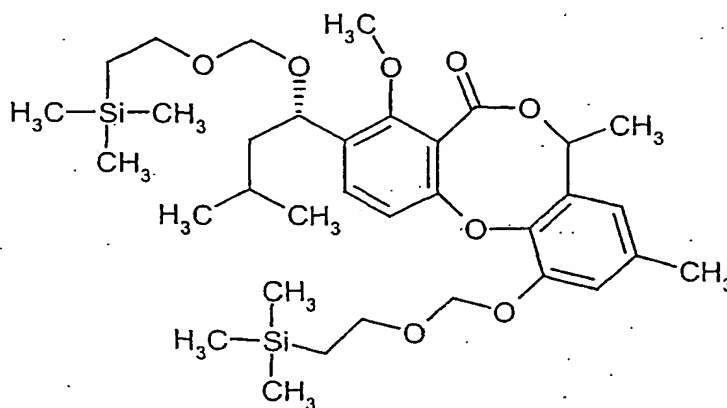
LC-MS (Methode 10): R_t = 3.34 min.

10 MS (ESI^{neg}): m/z = 663 (M-H)⁻.

Beispiel C-LXVII

4-Methoxy-7,9-dimethyl-3-((1S)-3-methyl-1-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methoxy}-butyl)-11-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methoxy}-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

15 on



20 Beispiel C-LXVII wird analog zu Beispiel A-XLVIII aus 1.44 g (2.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-LXVI, 1.95 ml (14.05 mmol) Triethylamin und 1.71 g (6.70 mmol) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid in 70 ml Acetonitril hergestellt. Die Ausbeute beträgt 0.779 g (56% d.Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 15H), 0.86-1.00 (m, 10H), 1.25-1.41 (m, 1H), 1.58-1.88 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 3.34-3.51 (m, 1H), 3.58-3.77 (m,

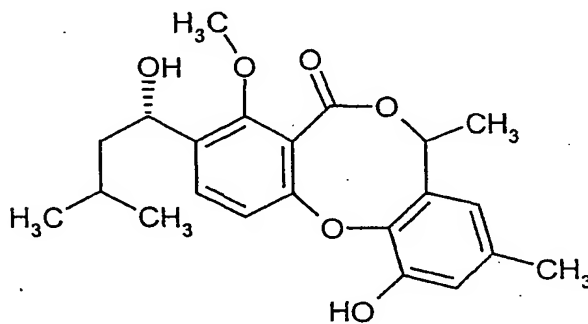
1H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.90/3.97 (s, 3H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 5.26-5.32 (m, 2H), 5.34-5.48 (m, 1H), 6.61 (br. s, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H) ppm

MS (ESIpos): $m/z = 664$ ($M+NH_4$)⁺.

5

Beispiel C-LXVIII

11-Hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-7,9-dimethyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



10

67 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel C-LXVII werden mit 260 μ l (0.26 mmol) einer 1 M Tetra-n-butylammoniumfluorid -Lösung in Tetrahydrofuran (enthält ca. 5% Wasser) gelöst und die Lösung dann vorsichtig wieder eingengt. Es wird mit 0.1 ml 1,3-Dimethyltetrahydro-2-(1H)-pyrimidinon aufgenommen und mit 60 mg 4 Å-Molekularsieb versetzt. Das Gemisch wird 6 Stunden bei 98°C gerührt. Es wird mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird einmal mit 0.5 N Salzsäure gewaschen. Die wässrigen Phasen werden zweimal mit Ethylacetat re-extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die Reinigung des Rückstands erfolgt über präparative HPLC. Es werden 8 mg (21% d.Th.) des Epimers 1 und 8 mg (21% d.Th.) des Epimers 2 erhalten.

20

Epimer 1:

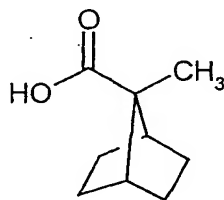
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (dd, 6H), 1.40-1.88 (m, 6H), 2.03 (br. s, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.06 (dd, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.18 (br. s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 7.54 (d, 1H) ppm.

Epimer 2:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (dd, 6H), 1.40-1.88 (m, 6H), 2.22 (br. s, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.10 (dd, 1H), 5.49 (q, 2H), 6.05 (br. s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.57 (d, 1H) ppm.

Beispiel C-LXIX

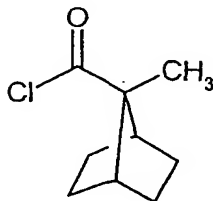
7-Methylbicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonsäure



Die Titelverbindung wird nach einer literaturbekannten Methode hergestellt: R.M. Moriarty, C.C. Chien, T.B. Adams, *J. Org. Chem.* 44, 2206-2210 (1979).

Beispiel C-LXX

7-Methylbicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonsäurechlorid



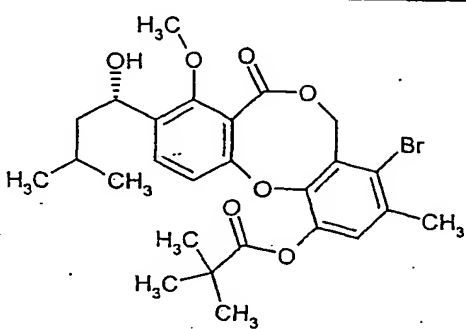
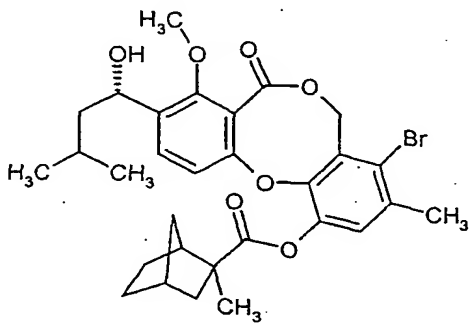
- 334 -

500 mg (3.24 mmol) 7-Methylbicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonsäure werden in 4 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit einem Tropfen DMF versetzt. Dann tropft man 0.34 ml (3.9 mmol) Oxalsäuredichlorid hinzu und rührt nach dem Abklingen der Gasentwicklung 30 Minuten bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausführungsbeispiele:

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog zu Beispiel B-6 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

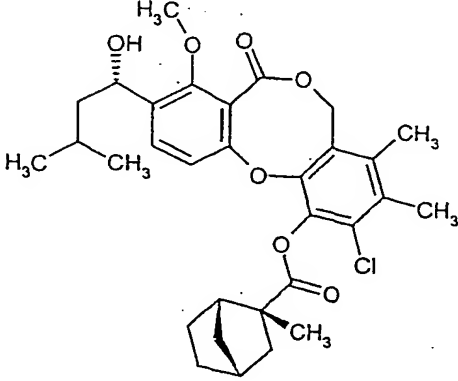
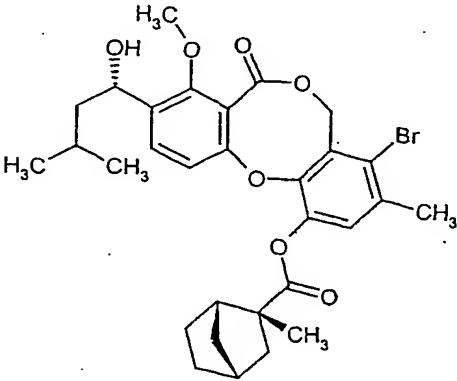
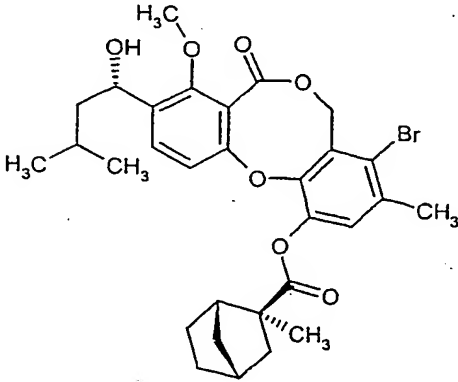
5

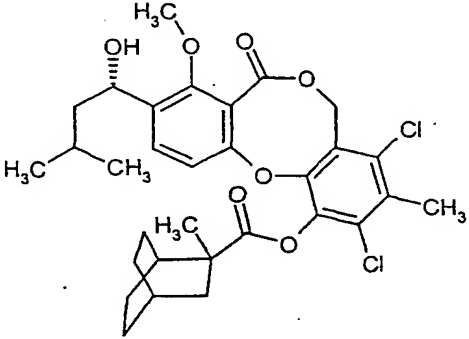
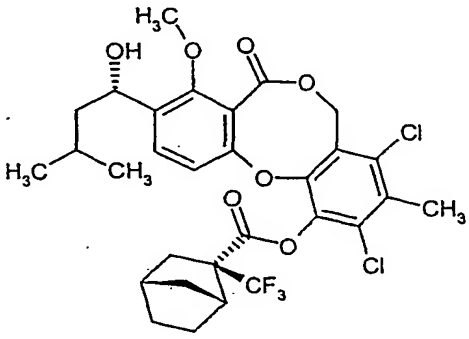
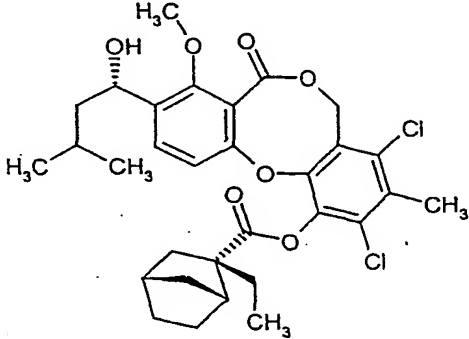
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
1		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.45-1.53 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.94 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.43 (d, 1H), 5.47 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 4.74 min.; MS (ESIpos): m/z = 517 (M+H-H ₂ O) ⁺
2		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.05 (dd, 1H), 1.16-1.37 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.47-1.57 (m, 3H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.93 (d, 1H), 2.19 (dd, 0.5H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.36-2.39 (m, 3H), 2.40-2.43 (m, 0.5H), 2.46-2.54 (m, 0.5H), 2.71 (d, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.35-5.50 (m, 2H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 5.09 min.; MS (ESIpos): m/z = 569 (M+H-H ₂ O) ⁺

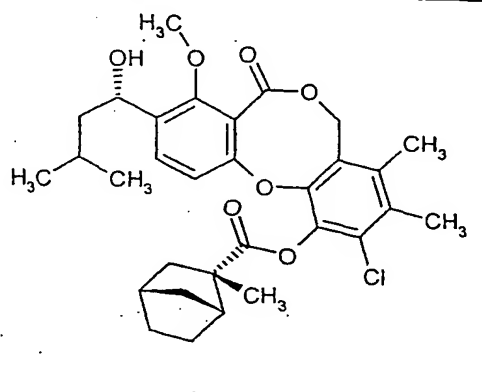
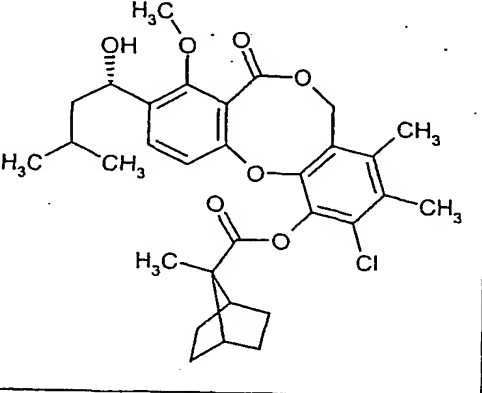
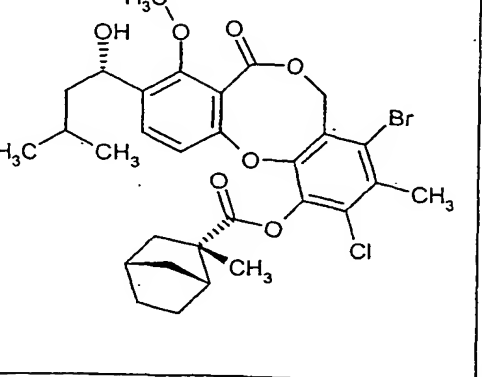
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
3		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.62-1.88 (m, 2H), 1.95 (d, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 1H), 5.16-5.33 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 4.49 min.; MS (ESIpos): m/z = 493 (M+Na) ⁺
4		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.13-1.36 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.47-1.58 (m, 2.5H), 1.60-1.87 (m, 3H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.26-2.33 (m, 1H), 2.39-2.44 (m, 0.5H), 2.45-2.58 (m, 0.5H), 2.69-2.75 (m, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 5.01-5.14 (m, 1H), 5.15-5.33 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.93 (d, 0.5H), 6.95 (dd, 0.5H), 7.56 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 4.89 min.; MS (ESIpos): m/z = 545 (M+Na) ⁺
5		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.28-1.38 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.78-2.00 (m, 6H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.02-5.14 (m, 1H), 5.33-5.53 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.59 (s, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 5.17 min.; MS (ESIpos): m/z = 609 (M+Na) ⁺

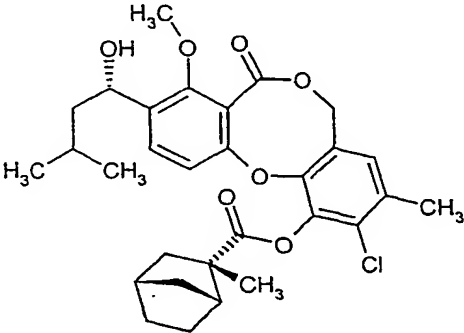
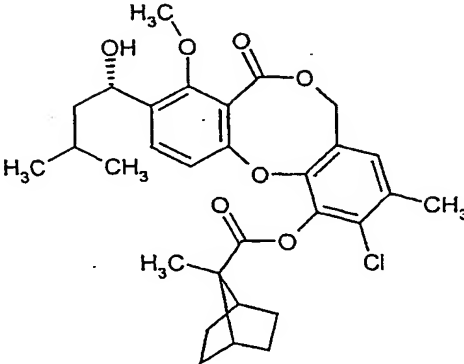
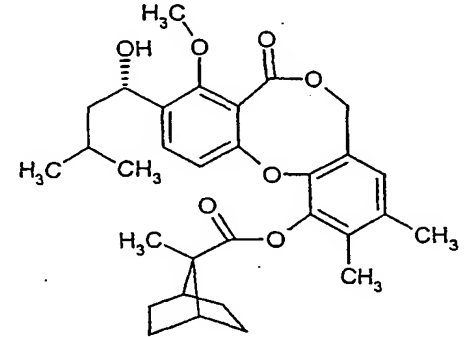
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
6		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.84-0.89 (m, 2H), 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.63-1.86 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.36-5.50 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.59 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 4.75 min.; MS (ESIpos): m/z = 555 (M+Na) ⁺
7		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.91 (bd, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.59 (dd, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.89 (dd, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.36-5.51 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.60 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 4.60 min.; MS (ESIpos): m/z = 593 (M+Na) ⁺
8		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.91 (bd, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.76-4.79 (m, 3H), 4.91-4.94 (m, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.37-5.51 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.59 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 4.57 min.; MS (ESIpos): m/z = 611 (M+Na) ⁺
9		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.61-1.89 (m, 2H), 1.95 (bd, 1H), 2.54 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 1H), 5.34-5.54 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 1H), 7.61 (d, 1H); LC-MS (Methode 6): R _t = 4.80 min.; MS (ESIpos): m/z = 591 (M+Na) ⁺

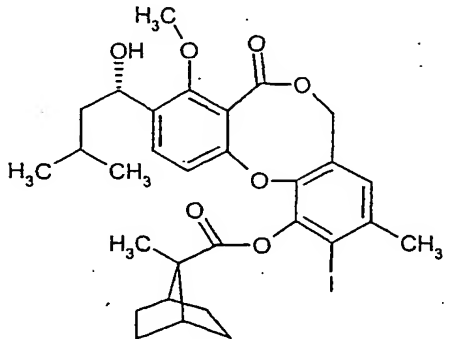
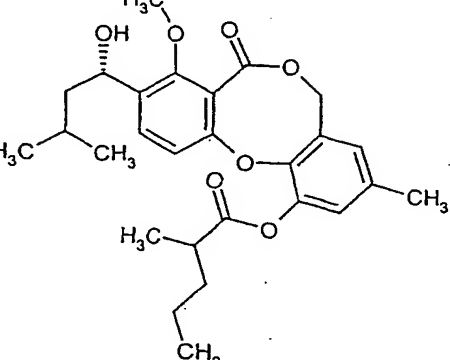
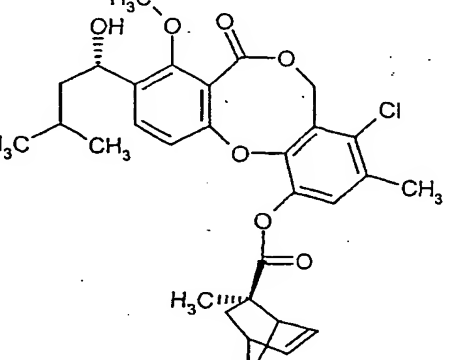
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
10		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.27-1.34 (m, 2H), 1.37-1.52 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.63-1.87 (m, 4H), 1.90-1.95 (m, 1H), 2.20 (dd, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.32-5.52 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 4.79 min.; MS (ESIpos): m/z = 603 (M+H-H ₂ O) ⁺
11		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.24-1.37 (m, 4H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.76-1.95 (m, 4H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.33-2.38 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.28-5.58 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 4.81 min.; MS (ESIpos): m/z = 603 (M+H-H ₂ O) ⁺
12		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.97 (m, 5H), 2.17 (dd, 0.7H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.70 (dd, 0.3H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 0.3H), 3.74-3.79 (m, 0.7H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.36-5.53 (m, 2H), 6.01 (dd, 0.7H), 6.32 (dd, 0.7H), 6.38 (dd, 0.3H), 6.50 (dd, 0.3H), 6.91 (dd, 0.7H), 6.95 (d, 0.3H), 7.09 (s, 0.7H), 7.16 (s, 0.3H), 7.61 (d, 1H); LC-MS (Methode 6): R _t = 4.60 min.; MS (ESIpos): m/z = 618 (M+Na) ⁺

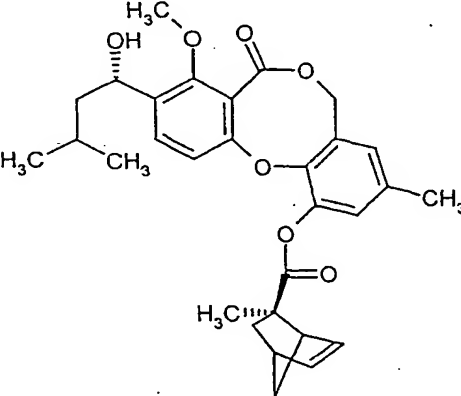
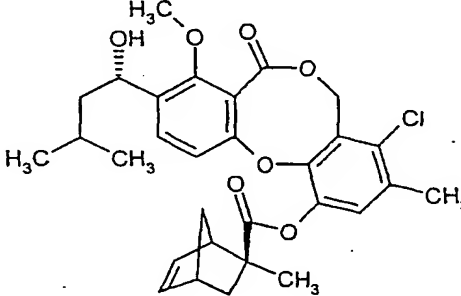
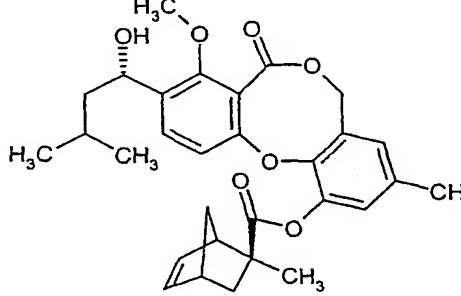
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
13		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.25-1.33 (m, 2H), 1.37-1.49 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.59-1.85 (m, 5H), 1.91-1.96 (m, 1H), 2.11 (dd, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.42-2.47 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.15-5.30 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H); LC-MS (Methode 4): R_t = 4.56 min.; MS (ESIpos): m/z = 539 $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$
14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (dt, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.22-1.40 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 1H), 2.19 (dd, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.40-2.43 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (dd, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.49 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.59 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R_t = 5.09 min.; MS (ESIpos): m/z = 609 $(\text{M}+\text{Na})^+$
15		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (m, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.05 (dd, 1H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.46-1.61 (m, 3H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.50 (ddd, 1H), 2.71 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (dd, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.47 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.59 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R_t = 5.09 min.; MS (ESIpos): m/z = 609 $(\text{M}+\text{Na})^+$

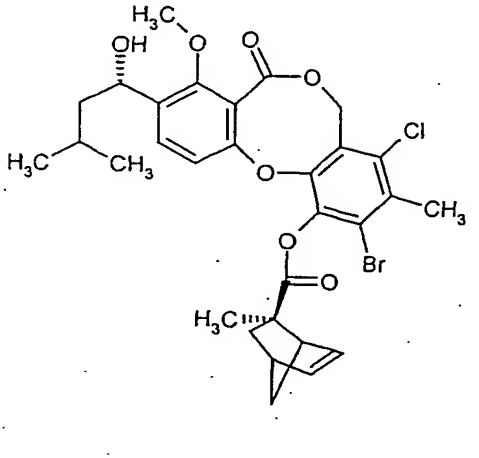
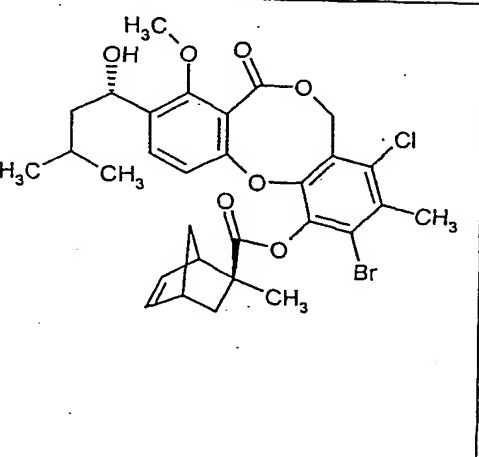
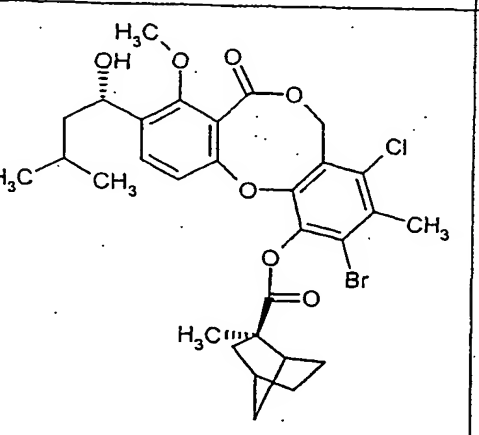
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
16		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.29-1.40 (m, 1H), 1.43-1.58 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.76-1.96 (m, 4H), 2.03-2.09 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.59 (bd, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 1H), 5.26-5.51 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); LC-MS (Methode 5): R _t = 4.70 min.; MS (ESIpos): m/z = 613 (M+Na) ⁺
17		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.22-1.40 (m, 4H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.61-2.10 (m, 6H), 2.25-2.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.96-3.03 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.03-5.15 (m, 1H), 5.26-5.53 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.61 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 4.45 min.; MS (ESIpos): m/z = 648 (M+NH ₄) ⁺
18		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.93 (t, 3H), 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.17-1.34 (m, 3H), 1.41-1.57 (m, 3H), 1.60-1.88 (m, 5H), 1.95 (dd, 1H), 2.06 (bd, 1H), 2.17 (dd, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.03-5.14 (m, 1H), 5.32-5.52 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); LC-MS (Methode 4): R _t = 2.43 min.; MS (ESIpos): m/z = 608 (M+NH ₄) ⁺

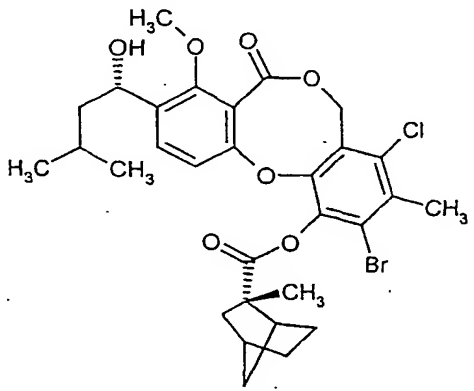
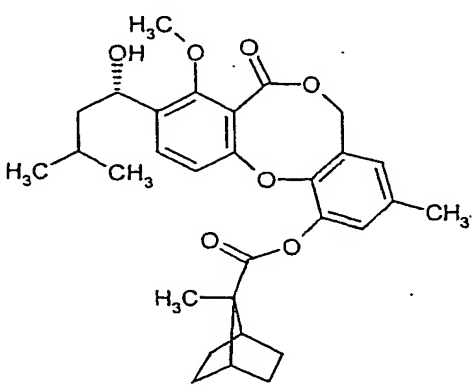
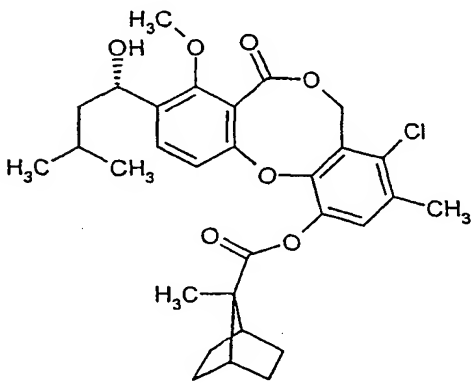
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
19		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.21-1.34 (m, 2H), 1.36-1.53 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.94 (bs, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.22 (dd, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.43-2.46 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.04-5.11 (m, 1H), 5.23 (bs, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); LC-MS (Methode 6): R _t = 3.61 min.; MS (ESIpos): m/z = 557 (M+H) ⁺
20		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.25-1.36 (m, 3H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.34-2.38 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 5.04-5.11 (m, 1H), 5.13-5.29 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); LC-MS (Methode 6): R _t = 3.62 min.; MS (ESIpos): m/z = 574 (M+NH ₄) ⁺
21		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.19-1.34 (m, 3H), 1.37-1.46 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.64-1.87 (m, 4H), 1.94 (d, 1H), 2.20 (dd, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.42 (bs, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); LC-MS (Methode 6): R _t = 3.75 min.; MS (ESIpos): m/z = 638 (M+NH ₄) ⁺

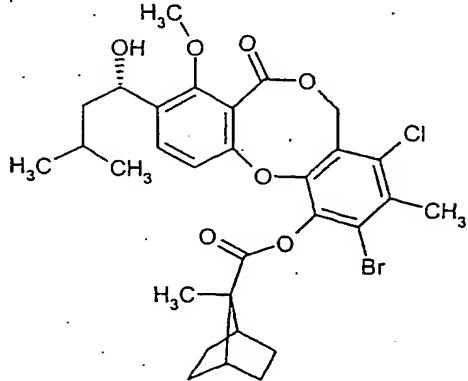
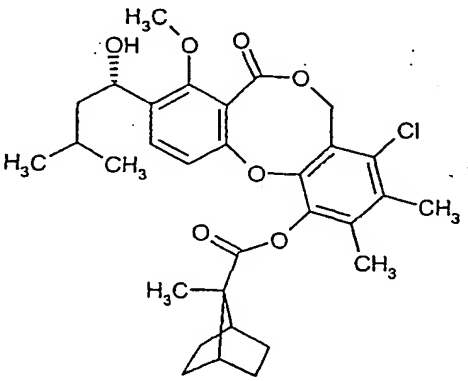
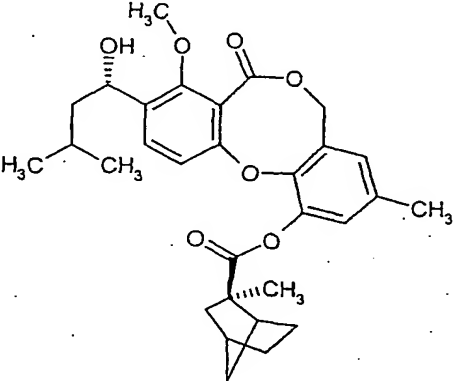
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
22		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.16-1.36 (m, 4H), 1.37-1.90 (m, 8H), 1.52 (s, 3H), 2.22 (dd, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.43-2.49 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.99-5.14 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); LC-MS (Methode 6): R _t = 3.55 min.; MS (ESIpos): m/z = 560 (M+NH ₄) ⁺
23		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.25-1.37 (m, 3H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.62-1.96 (m, 6H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.34-2.39 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.98-5.12 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); LC-MS (Methode 5): R _t = 4.58 min.; MS (ESIpos): m/z = 565 (M+Na) ⁺
24		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.20-2.08 (m, 15H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.94-5.14 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.56 (d, 1H); HPLC (Methode 1): R _t = 5.71 min.; MS (DCI): m/z = 540 (M+NH ₄) ⁺

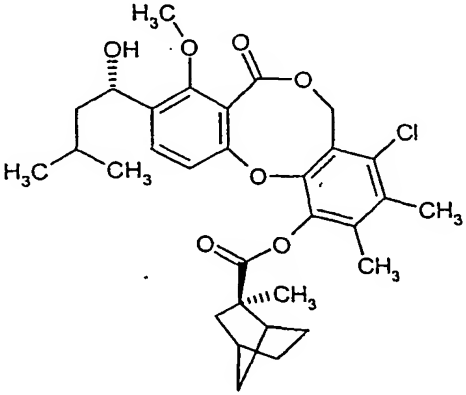
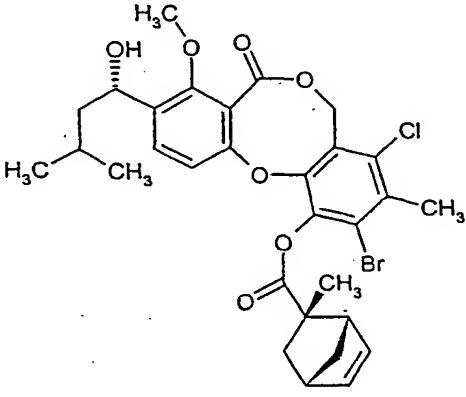
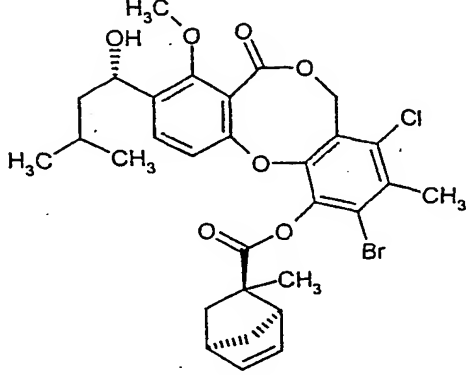
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
25		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.21-1.90 (m, 13H), 2.13 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); HPLC (Methode 1): R _t = 5.93 min.; MS (DCI): m/z = 652 (M+NH ₄) ⁺
26		¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.80-1.90 (m, 17H), 2.05 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 5.18 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.67 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 493 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.30 min.
27		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.18-1.95 (m, 11H), 2.32 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 563 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.70 min.

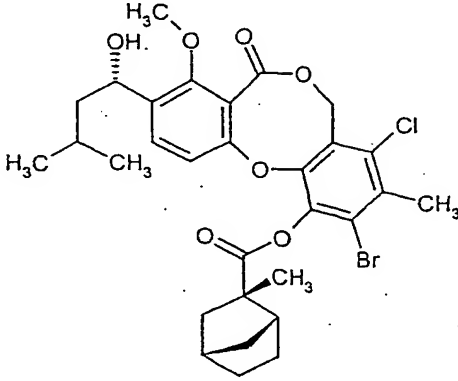
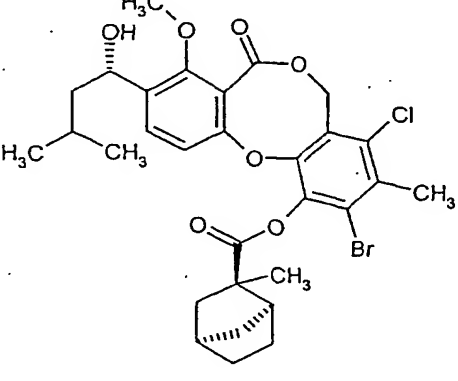
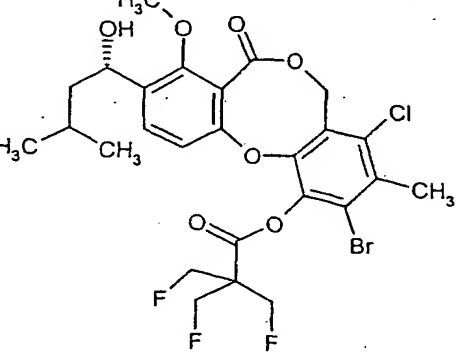
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
28		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.18-1.95 (m, 11H), 2.32 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.10 (m, 3H), 6.20 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.55 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 524 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.50 min.
29		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-1.95 (m, 11H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 558 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.70 min.
30		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-1.95 (m, 11H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.10 (m, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 524 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.54 min.

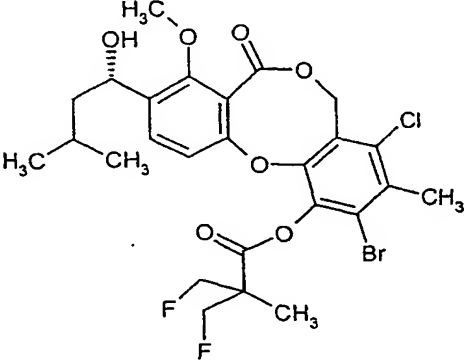
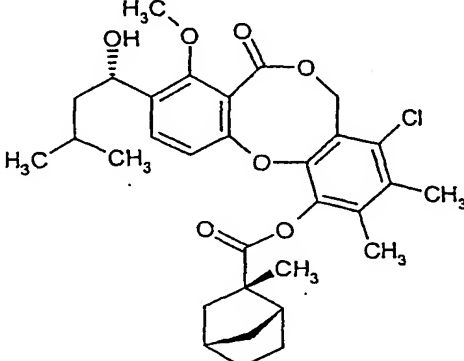
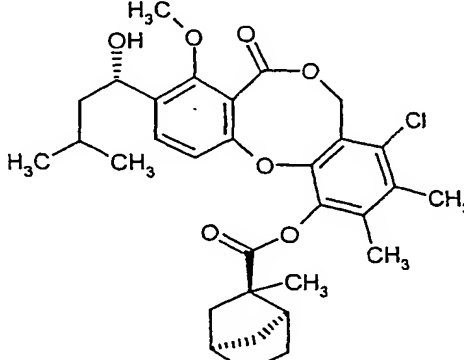
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
31		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 11H), 2.51 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.17-5.50 (br. m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 636/638 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.03 min.
32		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 11H), 2.51 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.17-5.50 (br. m, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 636/638 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.42 min.
33		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 15H), 2.28 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.30-5.50 (br. m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 638/640 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.58 min.

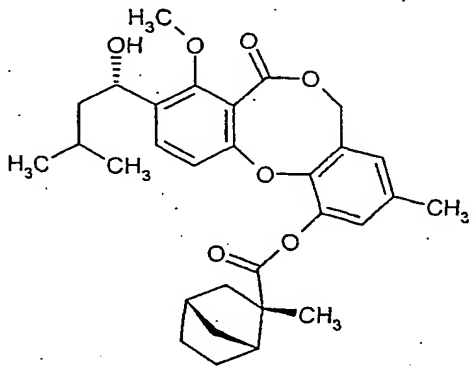
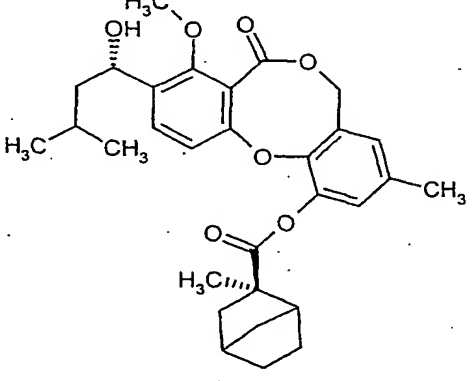
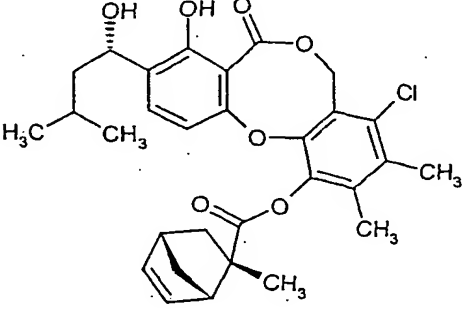
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
34		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 15H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.30-5.50 (br. m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 638/640 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.48 min.
35		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 15H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.10 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 531 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.67 min.
36		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 15H), 2.32 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.10 (m, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 560 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.93 min.

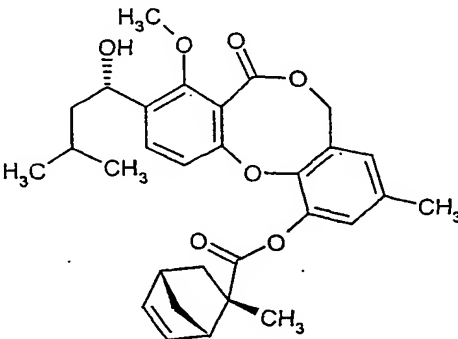
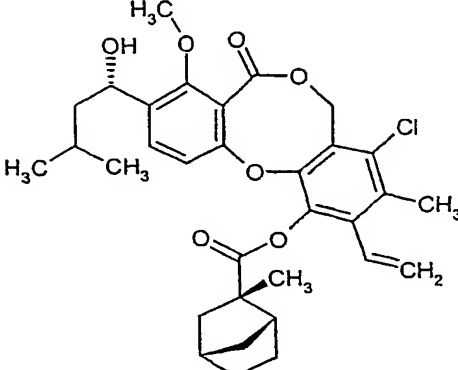
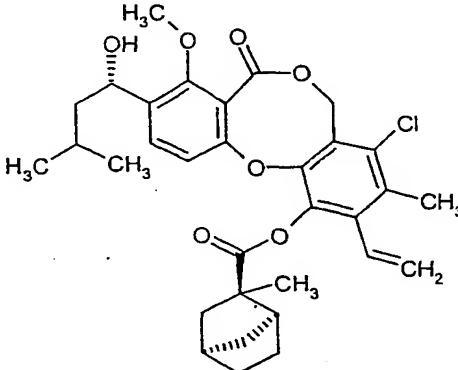
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
37		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 15H), 2.35 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.10 (m, 1H), 5.20-5.42 (br. m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 638/640 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.33 min.
38		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 16H), 2.20 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.10 (m, 1H), 5.20-5.42 (br. m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 574 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.10 min.
39		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 15H), 2.20 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08-5.10 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 526 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.68 min.

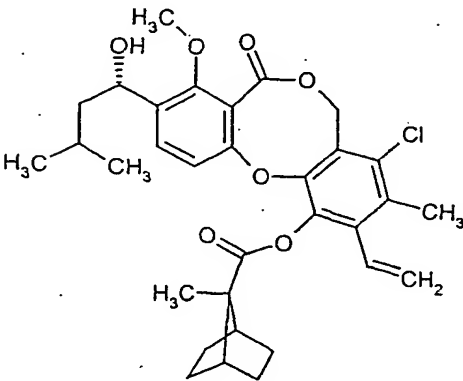
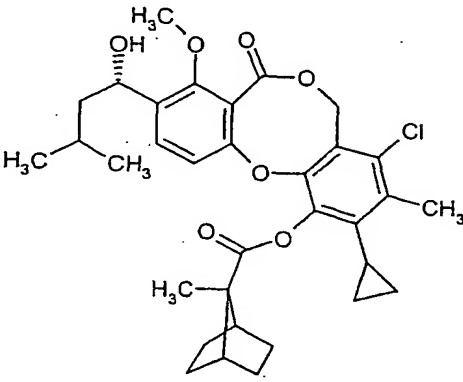
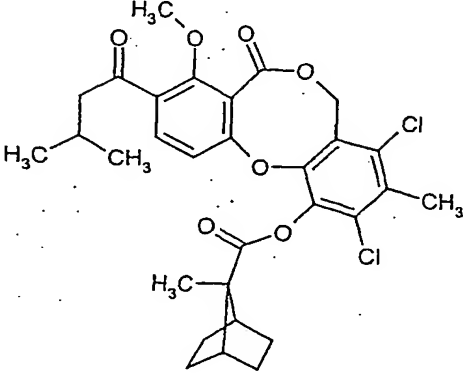
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
40		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.00 (m, 15H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.35-5.50 (br. m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 574 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.10 min.
41		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 11H), 2.51 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.17-5.50 (br. m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 641/643 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.29 min.
42		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 11H), 2.51 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.30 (br. m, 1H), 5.50 (br. m, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 636/638 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.26 min.

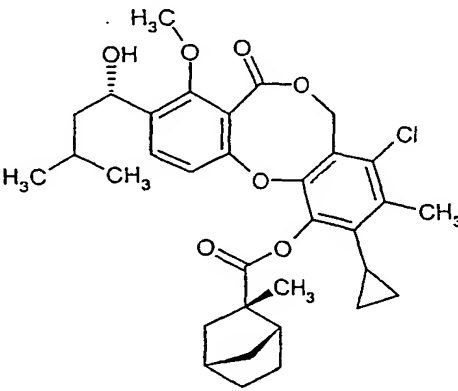
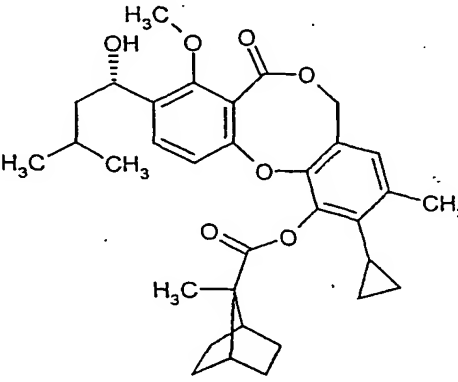
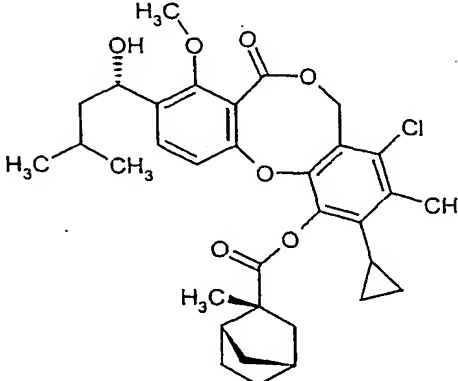
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
43		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 14H), 2.21 (dd, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.4 (br. m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 638/640 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.51 min.
44		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 14H), 2.21 (dd, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 638/640 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.40 min.
45		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.90 (d, 6H), 5.08 (m, 1H), 5.4 (br. m, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); HPLC (Methode 2): R _t = 5.48 min.

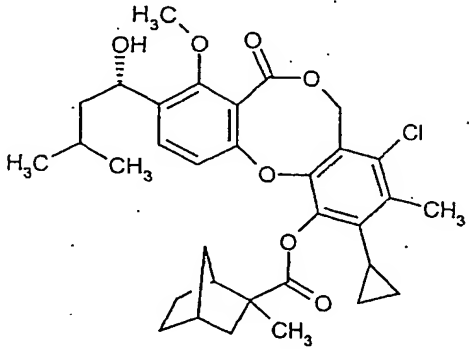
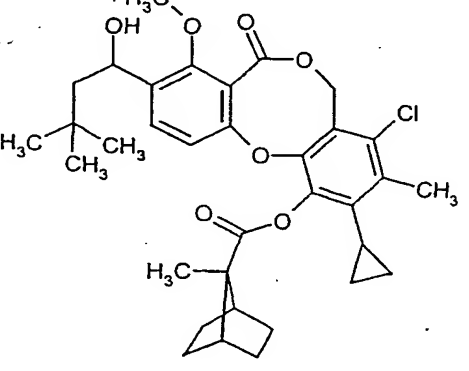
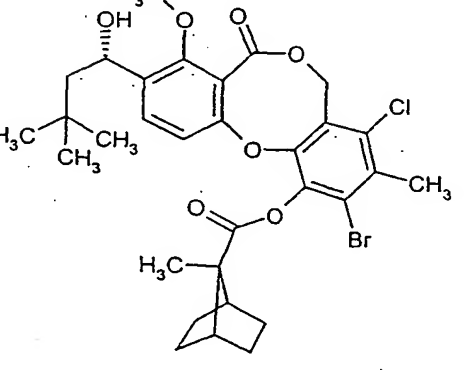
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
46		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.60-4.93 (m, 4H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (br. m, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 638/640 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.48 min.
47		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.00 (m, 15H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.35 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 574 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.09 min.
48		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.00 (m, 14H), 2.10 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 579 (M+NH ₄) ⁺

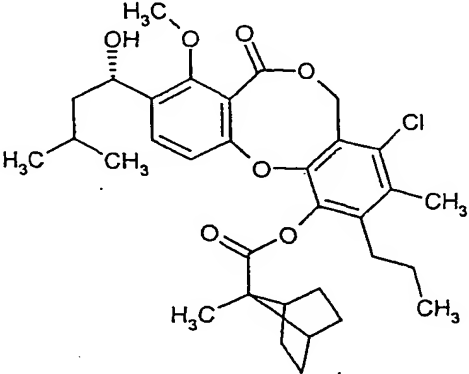
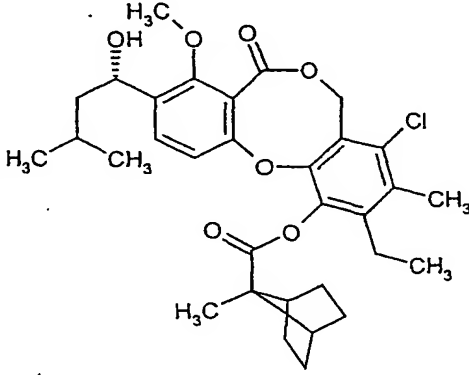
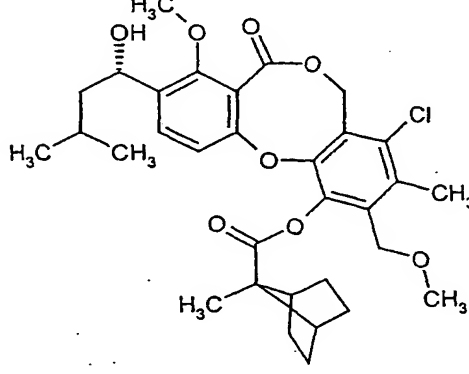
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
49		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.18-1.95 (m, 11H), 2.32 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.10 (m, 3H), 6.20 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.55 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 524 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.50 min.
50		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 14H), 2.20 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.10 (m, 3H), 6.72 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 526 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.60 min.
51		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 11H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.04 (m, 1H), 5.17-5.55 (br. m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 572 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.90 min.

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
52		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.18-1.95 (m, 10H), 2.08 (dd, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.10 (m, 3H), 6.19 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 524 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.44 min.
53		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.00 (m, 14H), 2.12 (dd, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40-5.5 (m, 3H), 5.62 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 586 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.32 min.
54		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.00 (m, 14H), 2.12 (dd, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40-5.5 (m, 3H), 5.62 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 586 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.32 min.

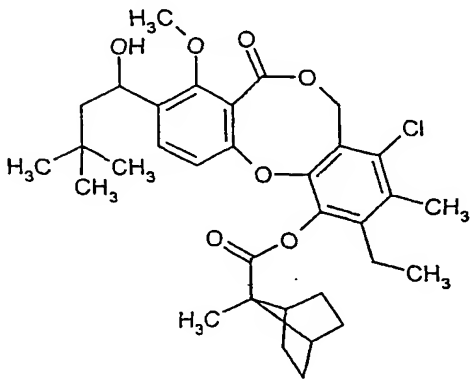
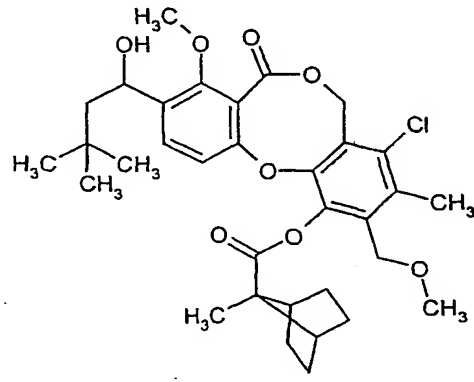
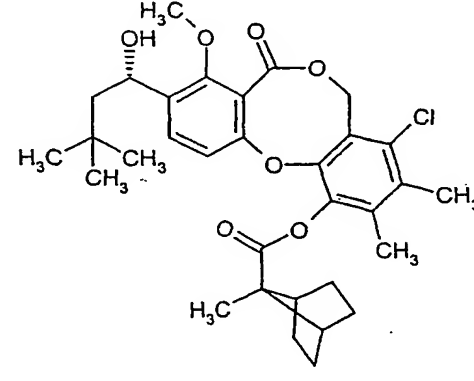
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
55		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.18-2.20 (m, 16H), 2.29 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40-5.5 (m, 3H), 5.62 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 586 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 6.33 min.
56		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.00-2.20 (m, 20H), 2.33 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01 (m, 1H), 5.20-5.50 (br. m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 600 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 6.41 min.
57		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (d, 6H), 1.20-2.30 (m, 12H), 2.35 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.40 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.48 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 592 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
58		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.00-2.00 (m, 20H), 2.21 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.29-5.45 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 600 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.22 min.
59		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.00-2.20 (m, 22H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.90-5.10 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 600 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.41 min.
60		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.00-2.00 (m, 20H), 2.21 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); LC-MS (Methode 5): m/z = 600 (M+Na) ⁺ , R _t = 4.84 min.

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
61		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.00-2.00 (m, 20H), 2.30 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.06 (m, 1H), 5.20-5.50 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); LC-MS (Methode 5): m/z = 600 (M+Na) ⁺
62		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.42-0.88 (m, 4H), 1.01 (s, 9H), 1.20-2.10 (m, 14H), 2.35 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.15 (m, 1H), 5.20-5.50 (br. m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 614 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.54 min.
63		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.03 (s, 9H), 1.20-2.20 (m, 14H), 2.35 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.15 (m, 1H), 5.30-5.50 (br. m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.61 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 652/654 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.66 min.

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
64		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.93-1.06 (m, 9H), 1.20-2.08 (m, 16H), 2.14 (br. s, 1H), 2.34 (s, 5H), 2.58 (br. s, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.20-5.60 (br. s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 607 (M+Na) ⁺
65		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.23-2.10 (m, 15H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.59 (br. s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.90-5.15 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).
66		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.90 (dd, 6H), 1.20-1.98 (m, 15H), 2.28 (br. s, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.36 (br. s, 2H), 5.01 (dd, 1H), 5.20-5.42 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.50 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 604 (M+NH ₄) ⁺

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
67		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.25-1.90 (m, 15H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.22-5.52 (br. s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 626 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
68		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.90-1.08 (m, 9H), 1.36-2.08 (m, 14H), 2.16-2.31 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.13 (m, 1H), 5.22-5.52 (br. s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 640 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
69		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (m, 9H), 1.40-1.88 (m, 13H), 1.92 (d, 1H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 1H), 5.22-5.60 (br. s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 612 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺

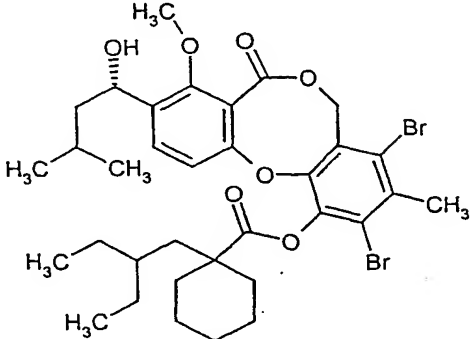
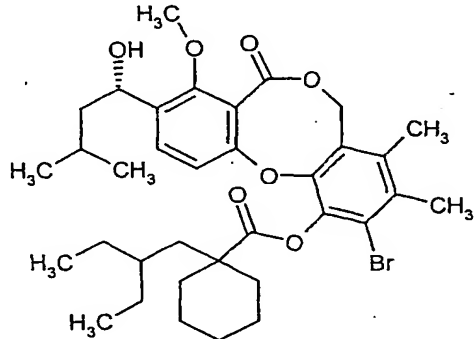
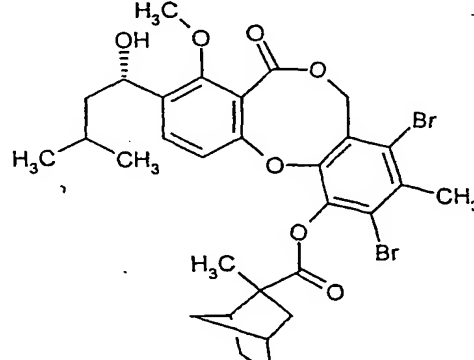
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
70		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.05 (s, 9H), 1.12 (t, 3H), 1.22-2.08 (m, 14H), 2.33 (s, 5H), 2.63 (br. s, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.09-5.21 (m, 1H), 5.21-5.60 (br. s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 602 (M+NH ₄) ⁺
71		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 1.03 (s, 9H), 1.20-2.08 (m, 14H), 2.36 (br. s, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.41 (br. s, 2H), 5.09-5.21 (m, 1H), 5.22-5.58 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 600 (M) ⁺
72		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.03 (s, 9H), 1.25-1.37 (m, 4H), 1.45-1.70 (m, 5H), 1.80-1.90 (m, 3H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.16 (m, 1H), 5.21-5.59 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 588 (M+NH ₄) ⁺

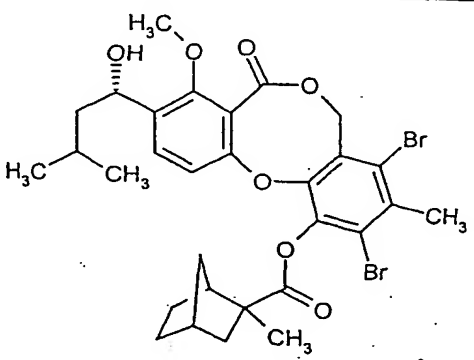
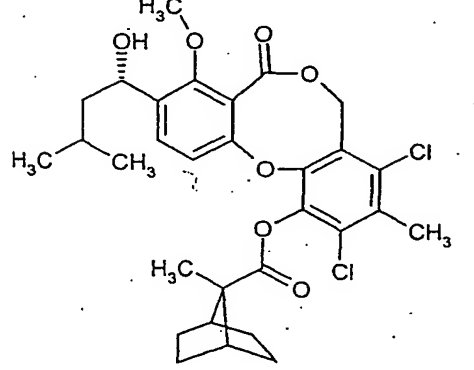
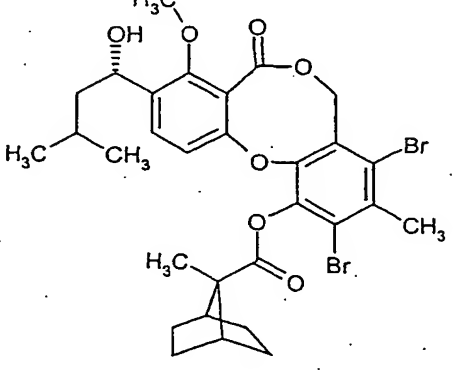
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
73		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.04 (s, 9H), 1.12 (t, 3H), 1.24-2.08 (m, 14H), 2.33 (s, 5H), 2.63 (br. s, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.13-5.19 (m, 1H), 5.21-5.60 (br. s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.59 (d, 1H).

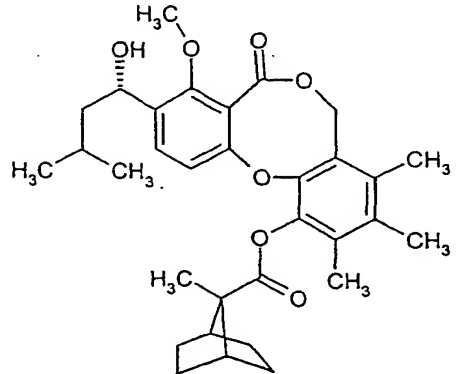
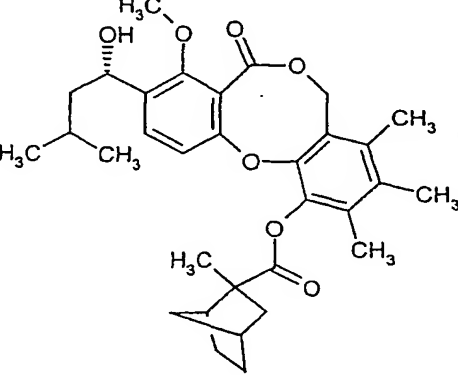
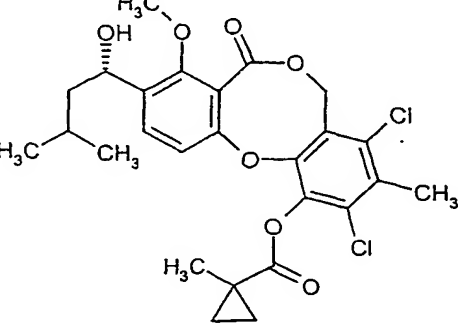
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog zu Beispiel B-51 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

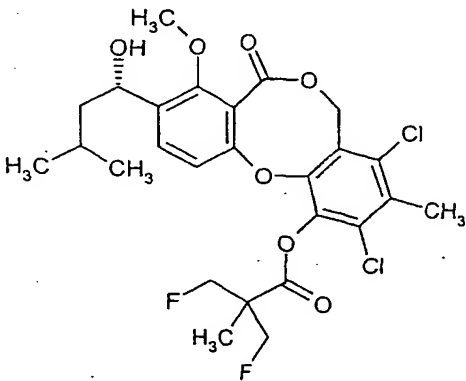
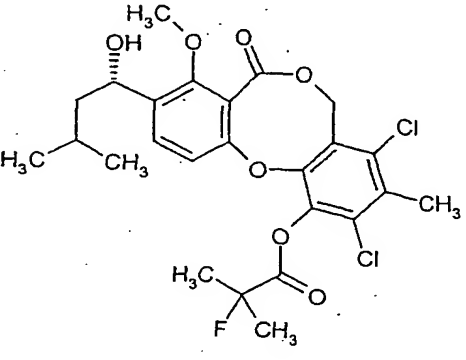
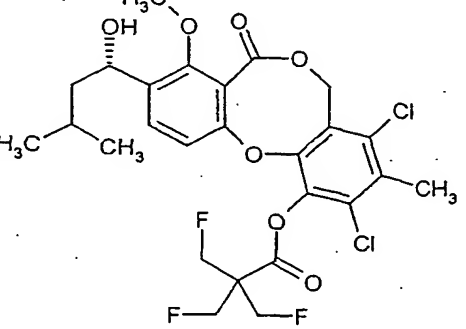
5

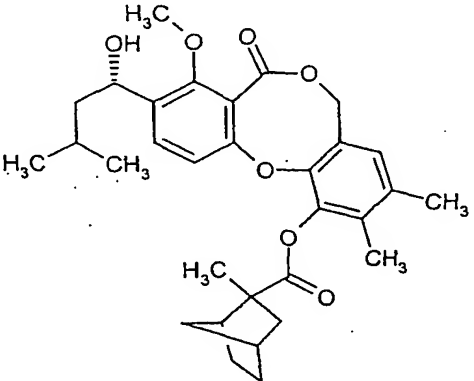
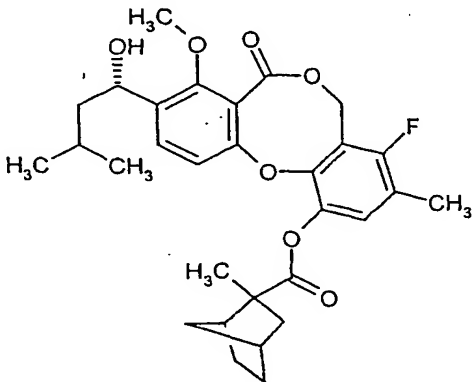
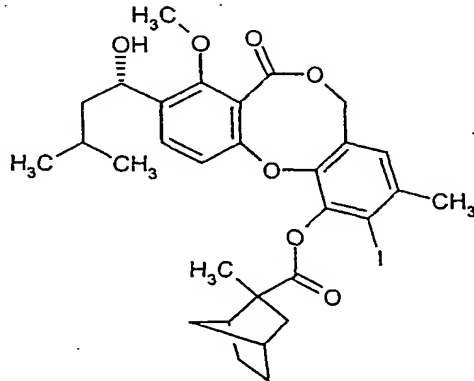
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
74		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.45-1.87 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 5.07 (dd, 1H), 5.24 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.56 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 503 (M+H) ⁺ , 525 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.21 min.
75		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.47 (2s, 6H), 1.45-1.87 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.59 (d, 2H), 5.08 (dd, 1H), 5.42 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 653 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.69 min.

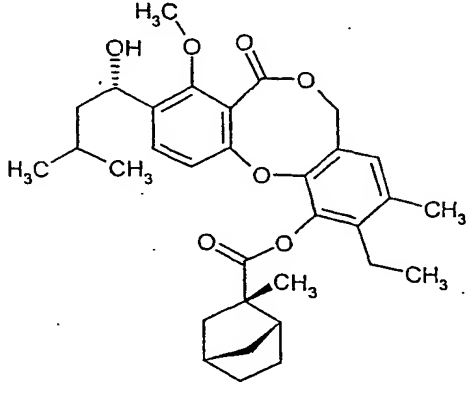
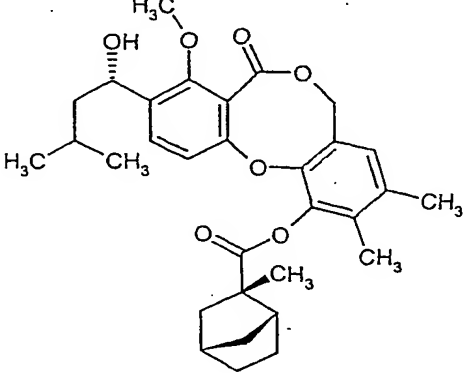
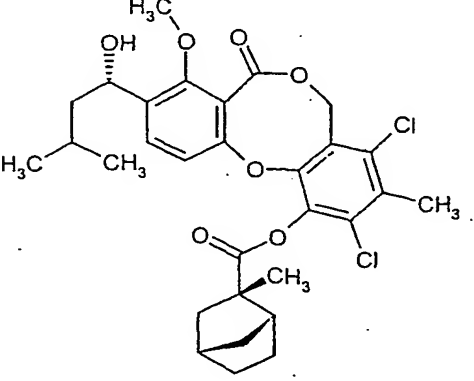
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
76		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.77 (t, 6H), 0.98 (dd, 6H), 1.20-1.85 (m, 18H), 1.96 (d, 1H), 2.19 (d, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (br. m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 740 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 8.14 min.
77		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.77 (t, 6H), 0.98 (dd, 6H), 1.19-1.85 (m, 18H), 1.98 (d, 1H), 2.13 (d, 2H), 2.09-2.25 (m, 10H), 3.99 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.23 (br. m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.54 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 595 (M+H) ⁺ , 617 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.95 min.
78		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.14-2.50 (m, 17H), 2.62 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.33-5.48 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 687 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.57 min.

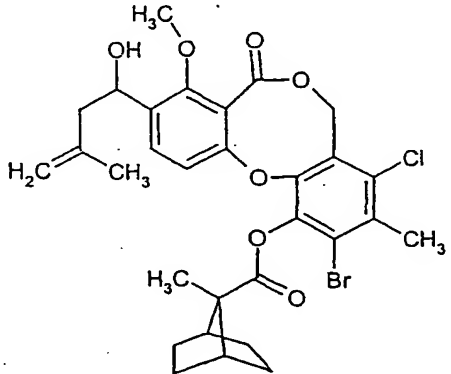
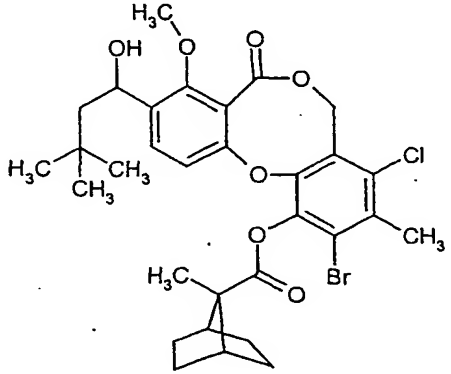
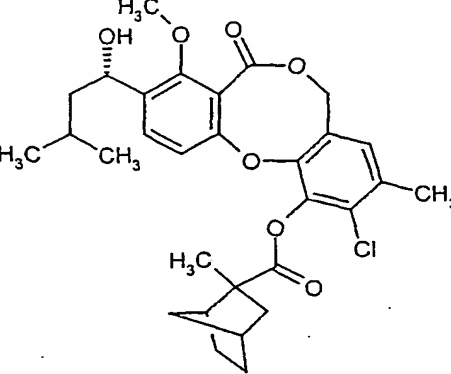
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
79		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.07-2.00 (m, 14H), 2.29 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.42 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 687 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.67 min.
80		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.22-1.95 (m, 13H), 2.03 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.38 (br. m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 594 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.38 min.
81		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.97 (m, 13H), 2.05 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.40 (br. m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 681 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.44 min.

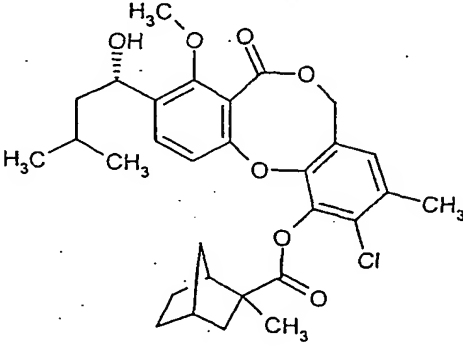
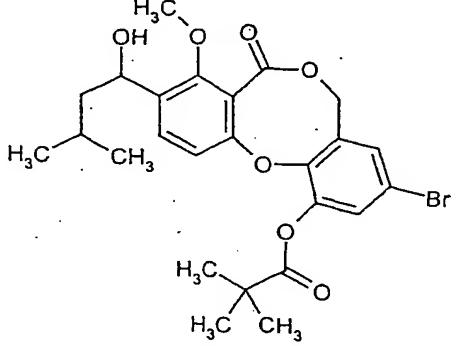
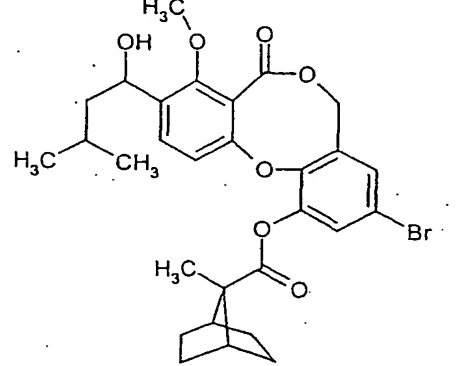
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
82		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.18-2.07 (m, 15H), 2.13 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.23 (br. m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.55 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 537 (M+H) ⁺ , 559 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.78 min.
83		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.15-1.98 (m, 13H), 2.13 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.18-2.46 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.15-5.31 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.54 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 537 (M+H) ⁺ , 559 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.96 min.
84		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.83-1.05 (m, 4H), 0.98 (dd, 6H), 1.40-1.85 (m, 6H), 1.94 (d, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.61 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 540 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.70 min.

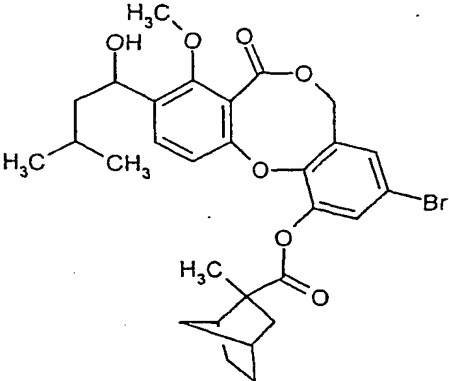
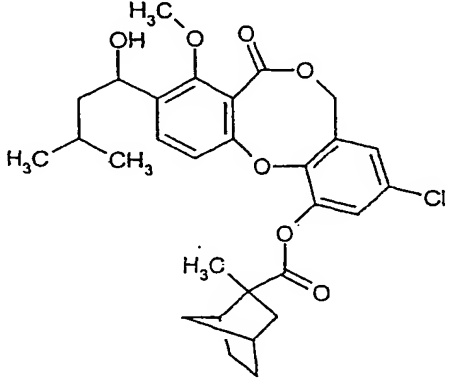
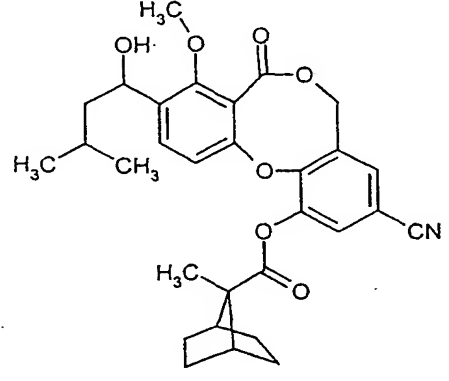
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
85		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.40-1.88 (m, 6H), 1.93 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.78 (m, 4H), 5.09 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.61 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 578 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.49 min.
86		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.40-1.88 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.41 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 546 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.51 min.
87		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.40-1.87 (m, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.90 (d, 6H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 596 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.42 min.

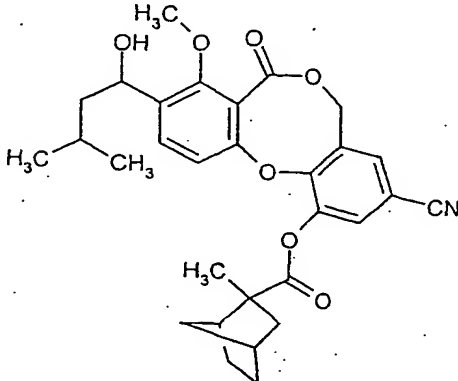
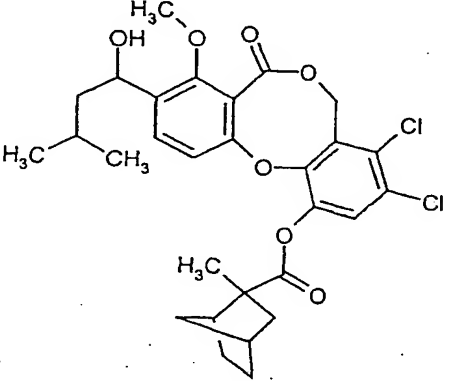
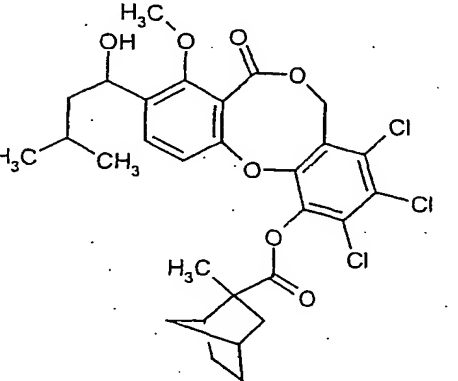
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
88		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.20-1.96 (m, 14H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18-2.45 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.98-5.12 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.56 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 540 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.70 min.
89		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.15-2.04 (m, 3H), 1.95 (d, 13H), 2.12-2.46 (m, 7H), 3.98 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.24 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.60 (m, 1H); MS (DCI): m/z = 544 (M+NH ₄) ⁺ R _f (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) = 0.39
90		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.22-1.95 (m, 12H), 2.23-2.48 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 5.03 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 652 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.94 min.

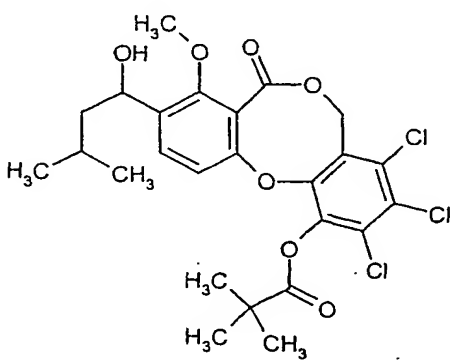
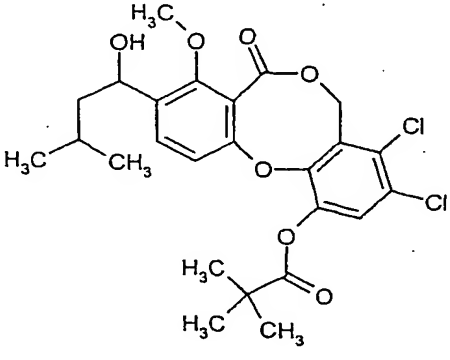
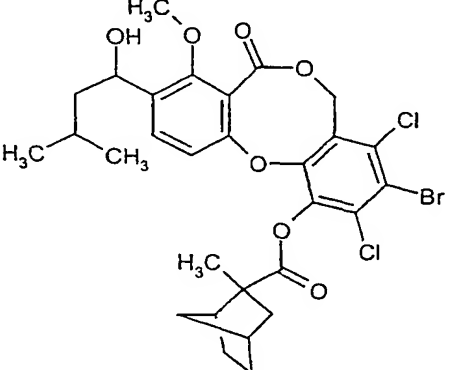
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
91		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.11 (t, 3H), 1.16-1.86 (m, 13H), 1.93 (m, 1H), 2.17-2.46 (m, 6H), 2.57 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.95-5.13 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.56 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 554 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.93 min.
92		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.16-1.88 (m, 13H), 1.93 (d, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18-2.49 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.98-5.13 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.56 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 540 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.77 min.
93		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.17-2.02 (m, 14H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.50 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 594 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.31 min.

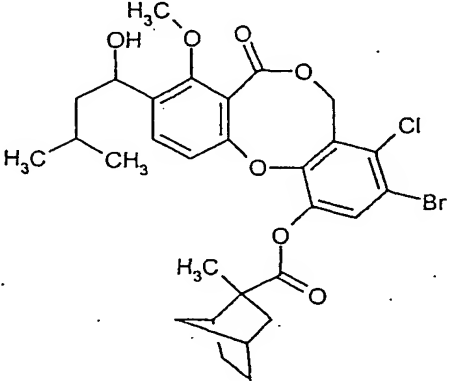
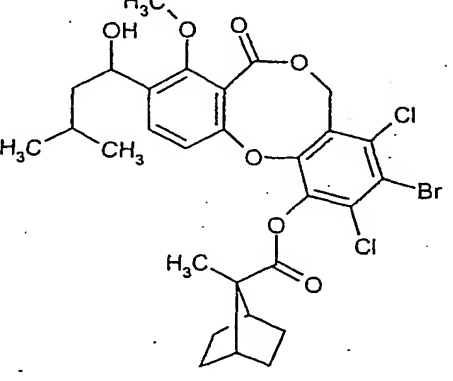
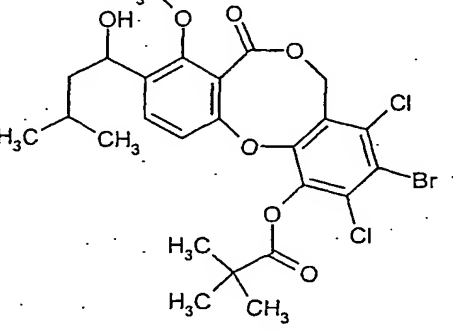
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
94		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.17-1.61 (m, 7H), 1.76-1.94 (m, 5H), 1.95-2.49 (m, 7H), 2.54 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.81-5.00 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 5.19-5.54 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.68 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 636/638 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
95		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (s, 9H), 1.20-1.93 (m, 14H), 1.96-2.13 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.17 (m, 1H), 5.23-5.50 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 652 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
96		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.27-1.88 (m, 13H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.18-2.38 (m, 5H), 2.48 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.14 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 560 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺

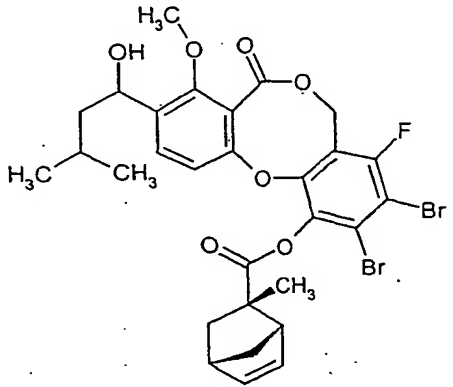
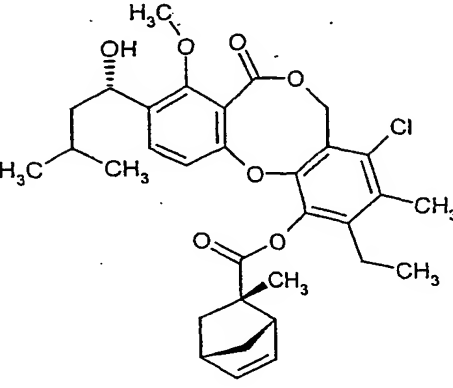
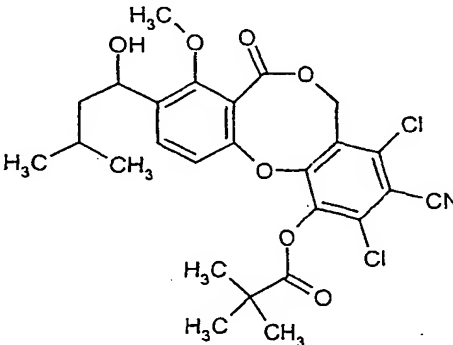
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
97		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.12-1.88 (m, 13H), 1.95 (d, 1H), 2.25-2.35 (m, 4H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.80 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.98-5.14 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 560 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
98		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.61 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 538 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
99		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.30-1.99 (m, 15H), 2.32 (br. s, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.14 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 590 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺

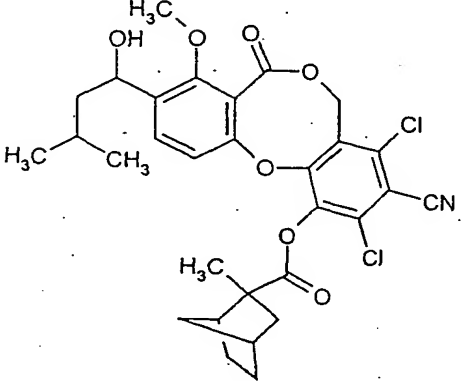
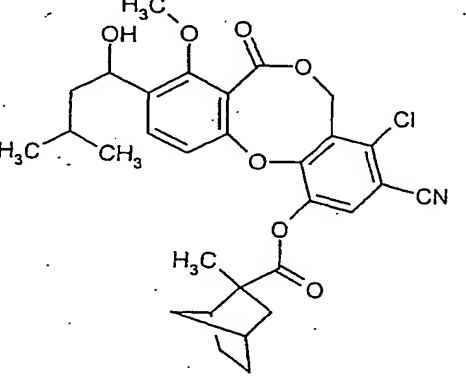
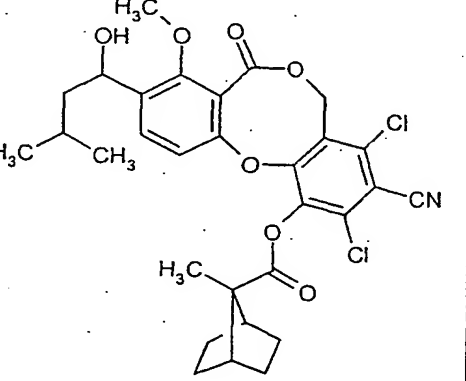
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
100		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 13H), 1.90 (d, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.32 (br. s, 1H), 2.41 (br. s, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.03-5.13 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 590 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
101		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 13H), 1.92 (d, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.32 (br. s, 1H), 2.41 (br. s, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 546 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
102		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.30-1.98 (m, 15H), 2.32 (br. s, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.12 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 537 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺

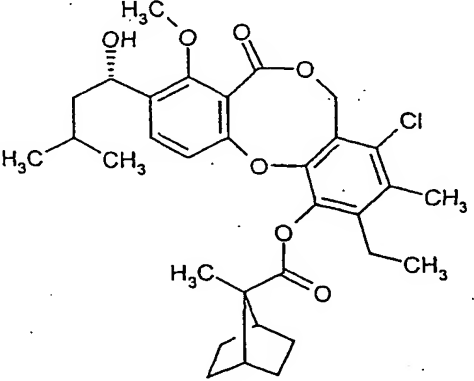
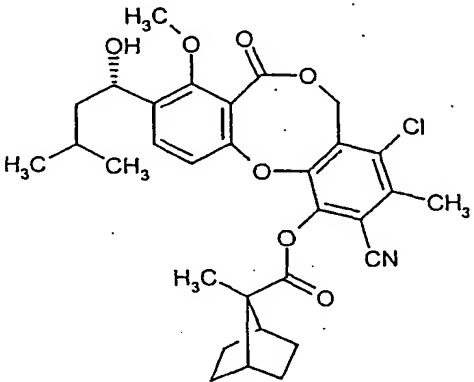
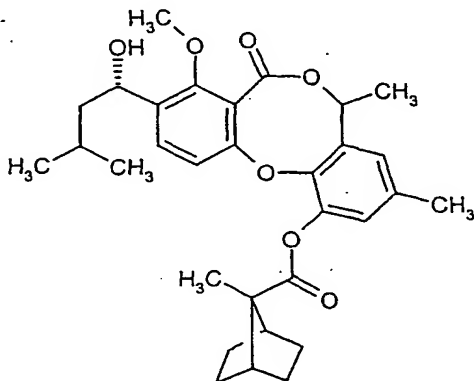
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
103		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 13H), 1.92 (br. s, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.32 (br. s, 1H), 2.42 (br. s, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.14 (m, 3H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 537 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
104		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 13H), 1.91 (d, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.31 (br. s, 1H), 2.41 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.32-5.50 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 580 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
105		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 13H), 1.92 (br. s, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.31 (br. s, 1H), 2.44 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.30-5.50 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 614 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
106		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.31-5.48 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 487 (M-57) ⁺
107		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.92 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.07-5.13 (m, 1H), 5.32-5.48 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.61 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 528 (M+NH ₄) ⁺
108		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 13H), 1.92 (br. s, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.32 (br. s, 1H), 2.44 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.13 (m, 1H), 5.30-5.50 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 660 (M+NH ₄) ⁺

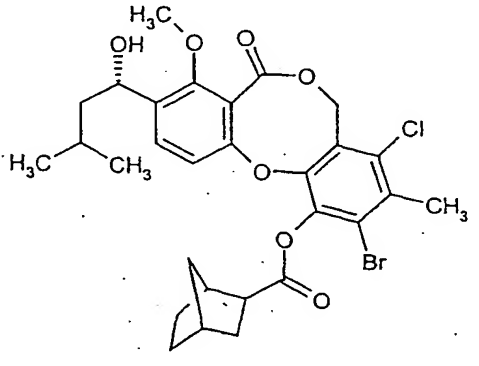
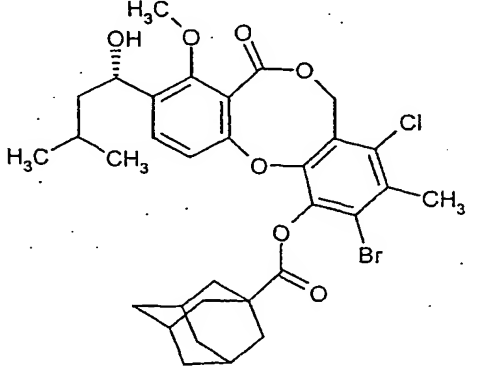
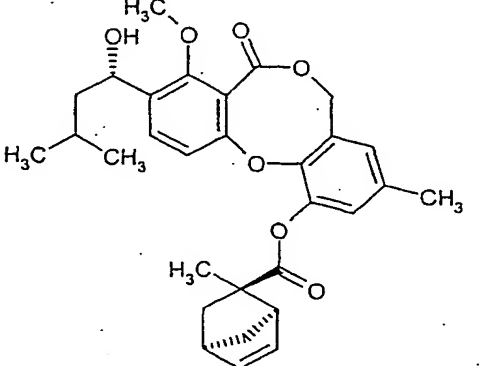
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
109		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 13H), 1.91 (d, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.32 (br. s, 1H), 2.42 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.33-5.50 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.61 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 624 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
110		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.30-2.08 (m, 15H), 2.36 (br. s, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.26-5.50 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 660 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
111		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.12 (m, 1H), 5.32-5.50 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 608 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
112		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.88 (m, 9H), 1.90 (br. s, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 3.02 (br. s, 1H), 3.98/3.99 (s, 3H), 5.07-5.12 (m, 1H), 5.13-5.32 (m, 2H), 6.12 (br. s, 1H), 6.30 (br. s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.61 (d, 1H); LC-MS (Methode 7): R_t = 4.56 min. MS (ESIpos): m/z = 649 $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$
113		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.11 (t, 3H), 1.42-1.88 (m, 7H), 1.92 (d, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.59 (br. s, 2H), 2.90 (br. s, 1H), 3.00 (br. s, 1H), 3.88/3.89 (2s, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 1H), 5.20-5.60 (br. s, 2H), 6.15 (br. s, 1H), 6.25-6.30 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.58 (d, 1H).
114		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.13 (m, 1H), 5.28-5.44 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.68 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 553 $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
115		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 13H), 1.92 (br. s, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.32 (br. s, 1H), 2.45 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.13 (m, 1H), 5.22-5.47 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.68 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 605 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
116		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 13H), 1.92 (d, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.32 (br. s, 1H), 2.42 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.13 (m, 1H), 5.28-5.48 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.66 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 571 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
117		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.28-2.06 (m, 15H), 2.36 (br. s, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.06-5.14 (m, 1H), 5.20-5.48 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.67 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 605 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
118		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.26-2.08 (m, 15H), 2.32 (s, 5H), 2.62 (br. s, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 1H), 5.20-5.60 (br. s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 588 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
119		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-2.08 (m, 15H), 2.38 (br. s, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.16 (m, 1H), 5.28-5.53 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.63 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 585 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺
120		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.28-2.03 (m, 18H), 2.32 (br. s, 5H), 3.97 (s, 3H), 5.06-5.12 (m, 1H), 5.45 (q, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.56 (d, 1H).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog zu Beispiel B-98 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
121		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.18-1.95 (m, 12H), 2.34 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.02 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.47 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 624/626 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.70 min.
122		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.18-1.95 (m, 19H), 2.52 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.30-5.48 (br. m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.48 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 664/666 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.30 min.
123		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.18-1.95 (m, 10H), 2.08 (dd, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.10 (m, 3H), 6.19 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 524 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.57 min.

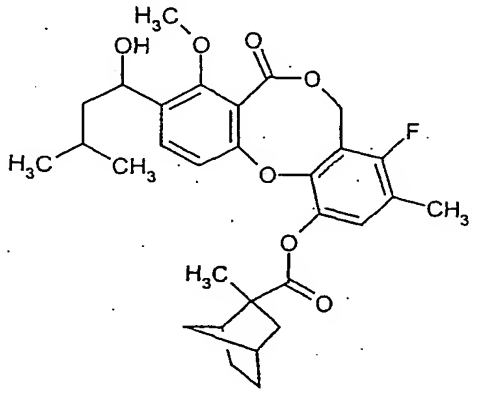
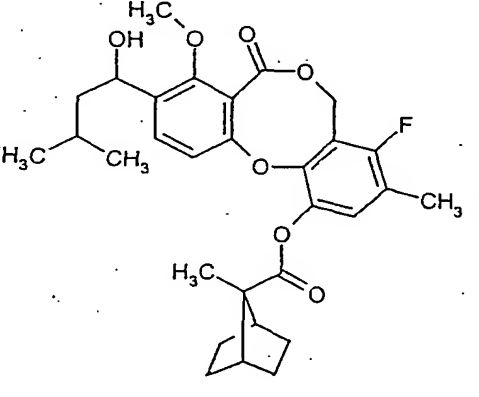
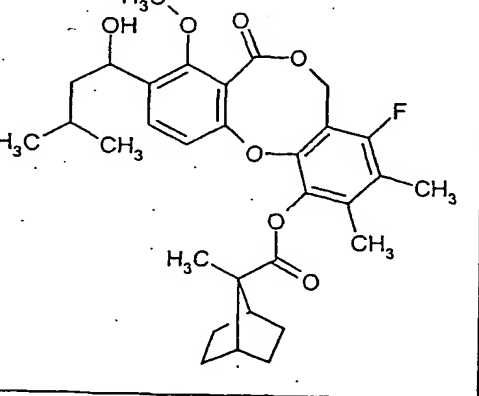
- 376 -

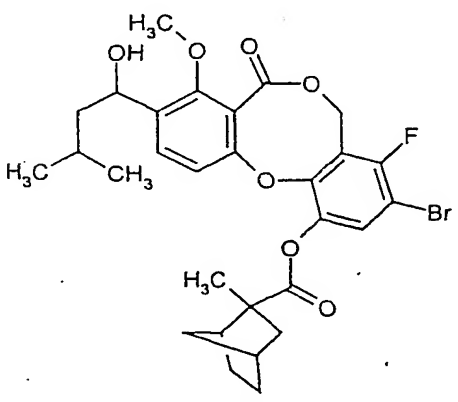
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
124		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.5-1.0 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 1.20-2.20 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.15 (m, 1H), 5.20-5.50 (br. m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.57 (d, 1H); MS (ESI): m/z = 612 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.25 min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog zu Beispiel B-168 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

5

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
125		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.25-1.95 (m, 4H), 2.21 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.24 (m, 2H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.60 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 475 (M+H) ⁺ , 497 (M+Na) ⁺

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
126		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.10-1.90 (m, 10H), 1.94 (d, 1H), 2.11-2.75 (m, 6H), 3.98 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.24 (m, 2H), 6.86-7.01 (m, 2H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 544 (M+NH ₄) ⁺
127		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.20-1.99 (m, 15H), 2.21 (d, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.22 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); MS (ESIpos): m/z = 527 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.86 min.
128		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.21-1.91 (m, 12H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.14 (m, 7H), 2.36 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.12-5.25 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 558 (M+NH ₄) ⁺ R _f (Toluol/Ethylacetat 9:1) = 0.24

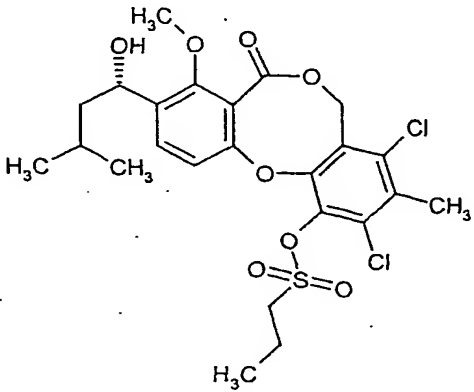
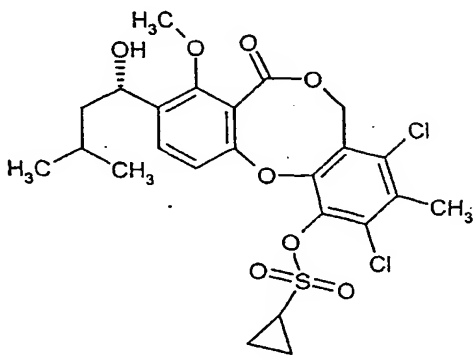
Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
129		<p>$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 13H), 1.91 (d, 1H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.31 (br. s, 1H), 2.41 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.14 (m, 1H), 5.16-5.38 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.62 (d, 1H);</p> <p>MS (ESIpos): m/z = 613 ($\text{M}+\text{Na}$)$^+$</p>

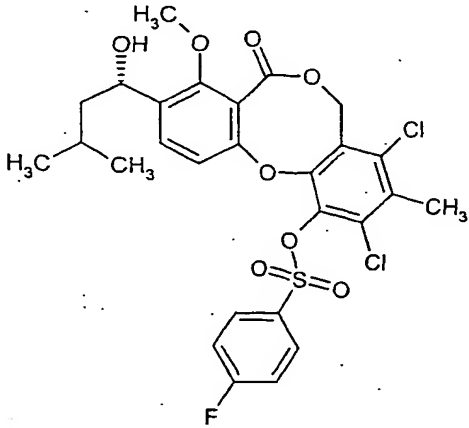
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog zu Beispiel B-136 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
130		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (dd, 6H), 1.25-1.95 (m, 12H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.50 (br. m, 2H), 5.06 (m, 1H), 5.22 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.54 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 541 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.33 min.
131		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.25-1.95 (m, 12H), 2.61 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.50 (br. m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.38 (br. m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.60 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 669 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.81 min.
132		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.18-1.30 (m, 4H), 1.40-1.50 (m, 4H), 1.61-1.99 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.44-4.56 (m, 2H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.21-5.55 (br. m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 625/627 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.60 min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog zu Beispiel A-42 unter Verwendung von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en anstelle von Natriumhydrid aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

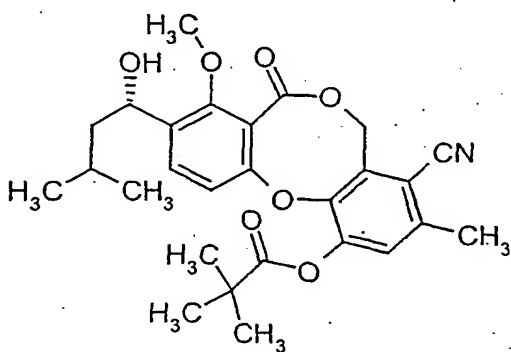
5

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
133		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.98 (br. s, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.51 (t, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.14 (m, 1H), 5.32-5.50 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.65 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 564 (M+NH ₄) ⁺
134		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.39-1.88 (m, 5H), 1.92 (d, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.14 (m, 1H), 5.38-5.50 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.64 (d, 1H); MS (DCI): m/z = 562 (M+NH ₄) ⁺

Beispiel C-	Struktur	Analytische Daten
135		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.03-5.10 (m, 1H), 5.28-5.42 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.98-8.06 (m, 2H); MS (ESIpos): m/z = 621 (M+Na) ⁺ .

Beispiel C-136

4-Cyano-9-[(1*S*)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl-Pivalat



Beispiel C-1 (95 mg, 0.18 mmol) wird in DMF (3.8 ml) gelöst, mit Kupfer(I)cyanid (79 mg, 0.89 mmol) versetzt und unter Rühren 6 h auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen reinigt man das Reaktionsgemisch direkt mittels präparativer RP-HPLC. Man erhält 24 mg (28% d.Th.) des gewünschten Produkts.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.45-1.86 (m, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.16 (m, 1H), 5.32-5.50 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.63 (d, 1H);

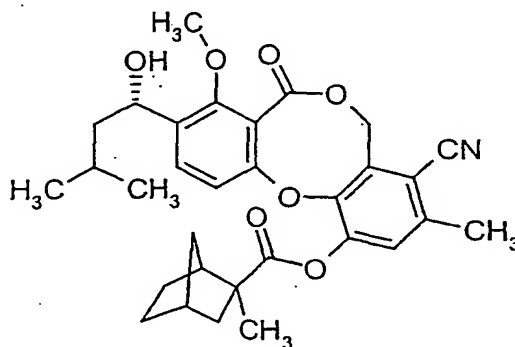
LC-MS (Methode 4): R_t = 4.52 min.;

5 MS (ESIpos): m/z = 504 ($M+\text{Na}$) $^+$.

Beispiel C-137

4-Cyano-9-[(1*S*)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5*H*,7*H*-
dibenzo[*b,g*][1,5]dioxocin-1-yl-2-methylbicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat

10



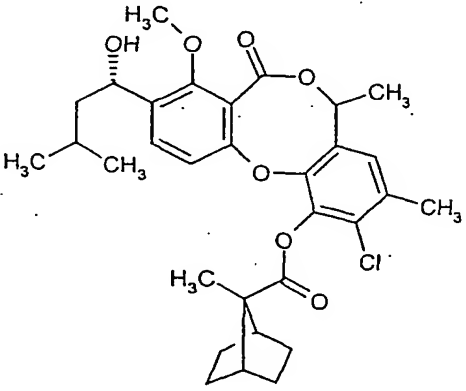
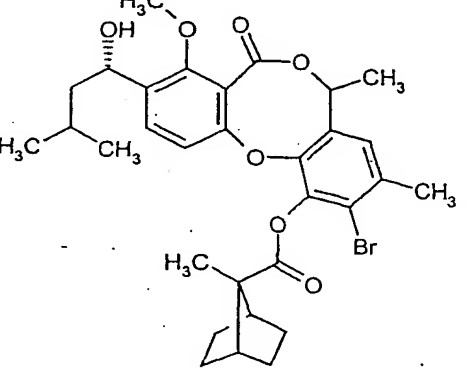
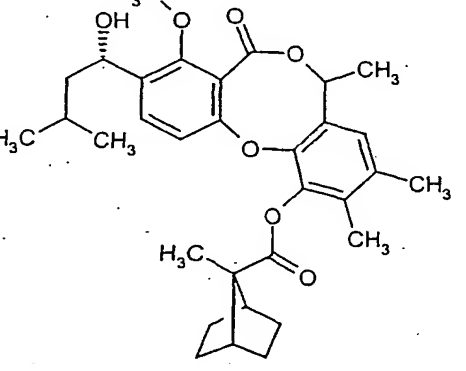
Beispiel C-2 (50 mg, 0.09 mmol) wird analog zu Beispiel C-1 umgesetzt. Man erhält 14 mg (30% d.Th.) der Titelverbindung.

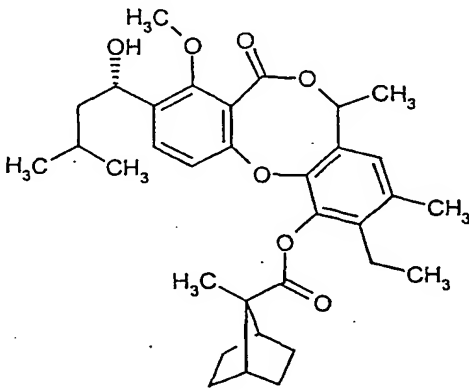
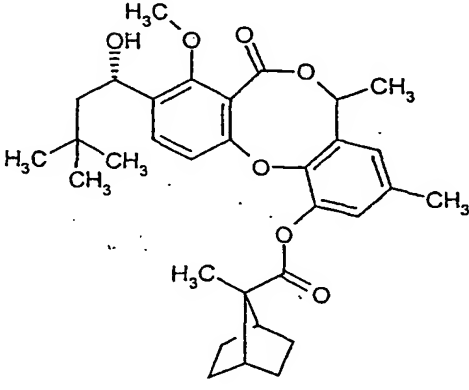
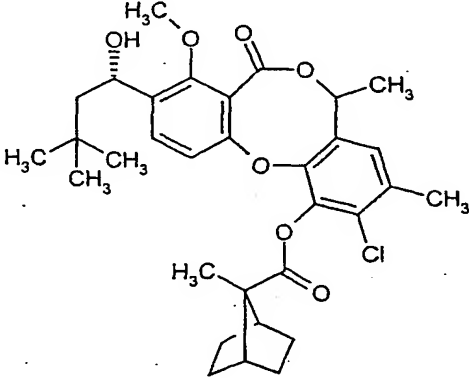
15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.15-1.86 (m, 10.5H), 1.46 (s, 3H), 1.96 (d, 1H), 2.17 (dd, 0.5H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.39-2.44 (m, 0.5H), 2.52 (s, 3H), 2.67-2.73 (m, 0.5H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.15 (m, 1H), 5.32-5.50 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.05-7.10 (1H), 7.63 (1H);

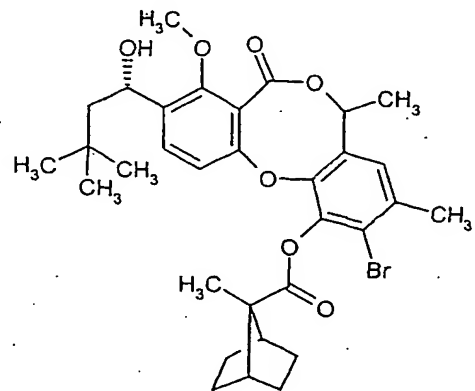
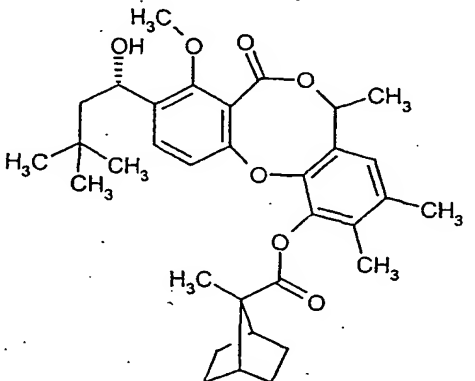
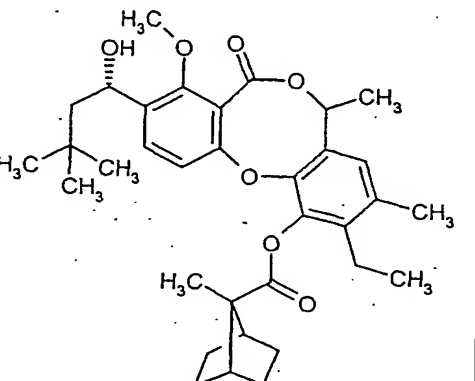
LC-MS (Methode 4): R_t = 4.78 min.;

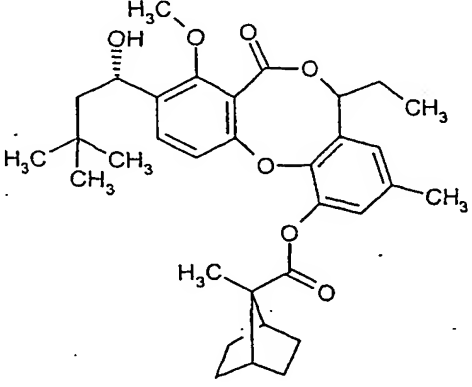
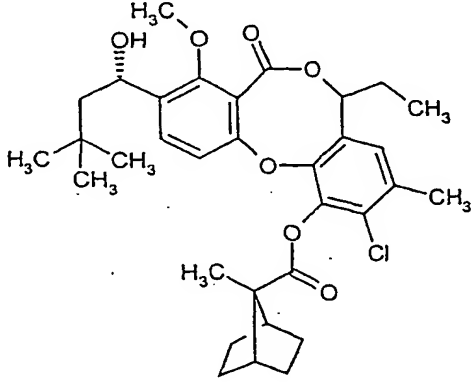
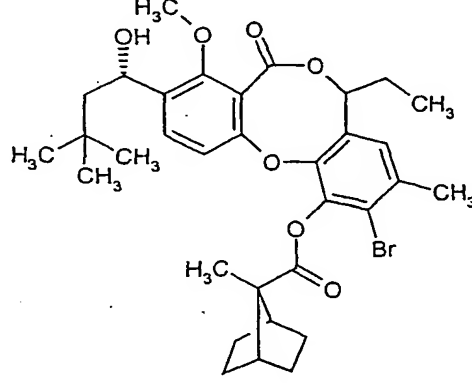
20 MS (ESIpos): m/z = 556 ($M+\text{Na}$) $^+$.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog zu Beispiel B-51 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel C-	Struktur
138	
139	
140	

Beispiel C-	Struktur
141	
142	
143	

Beispiel C-	Struktur
144	
145	
146	

Beispiel C-	Struktur
147	
148	
149	

Beispiel C-	Struktur
150	
151	

A. CETP-Inhibitions-Testung in vitro

A1. Gewinnung von CETP

5 CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulen-
chromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet.
Dazu wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1.21 g pro ml eingestellt
und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion ($d > 1.21$ g/ml)
wird auf eine Sephadex® Phenyl-Sepharose 4B-Säule (Fa. Pharmacia) aufgetragen,
10 mit 0.15 M NaCl / 0.001 M TrisHCl pH 7.4 gewaschen und anschließend mit
destilliertem Wasser eluiert. Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50
mM Natriumacetat pH 4.5 dialysiert und auf eine CM-Sepharose®-Säule (Fa.
Pharmacia) aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird
anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-Fraktionen werden gegen 10 mM TrisHCl
15 pH 7.4 dialysiert und anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q®-
Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

A2. CETP- Fluoreszenz-Test

20 Messung der CETP-katalysierten Übertragung eines fluoreszierenden Cholesterin-
esters zwischen Liposomen, modifiziert nach der Vorschrift von Bisgaier et al., J.
Lipid Res. 34, 1625 (1993):

Zur Herstellung der Donorliposomen wird 1 mg Cholesteryl 4,4-difluor-5,7-
25 dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-dodecanoat (Cholesteryl BODIPY® FL C₁₂,
Fa. Molecular Probes) mit 5.35 mg Triolein und 6.67 mg Phosphatidylcholin am
Ultraschallbad unter leichtem Erwärmen in 600 µl Dioxan gelöst und diese Lösung
sehr langsam unter Ultrabeschallung zu 63 ml 50 mM TrisHCl, 150 mM NaCl,
2 mM EDTA-Puffer pH 7.3 bei RT gegeben.

30

Die Suspension wird anschließend unter N₂-Atmosphäre 30 Minuten im Braukson-ultraschallbad bei ca. 50 Watt beschallt, wobei die Temperatur auf ca. 20°C gehalten wird.

- 5 Die Akzeptorliposomen werden analog aus 86 mg Cholesteryloleat, 20 mg Triolein und 100 mg Phosphatidylcholin, gelöst in 1.2 ml Dioxan und 114 ml obigen Puffers, durch 30 Minuten Ultrabeschallung bei 50 Watt (20°C) gewonnen.

- 10 Zur Testung werden ein Testmix bestehend aus 1 Teil obigen Puffers, 1 Teil Donorliposomen und 2 Teilen Akzeptorliposomen verwendet.

- 15 80 µl Testmix werden mit 1-3 µg angereicherter CETP-Fraktion, gewonnen über hydrophobe Chromatographie aus Humanplasma, sowie 2 µl der zu untersuchenden Substanz in DMSO versetzt und 4 Stunden bei 37°C inkubiert.

Die Veränderung der Fluoreszenz bei 485/535 nm ist ein Maß für den CE-Transfer, die Hemmung des Transfers im Vergleich zum Kontrollansatz ohne Substanz wird ermittelt.

- 20 In der nachfolgenden Tabelle 1 sind repräsentative Ergebnisse für die Ausführungsbeispiele wiedergegeben:

Tabelle 1

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM] Fluor.-Test
A-23	250
A-35	200
A-42	700
A-47	200
A-55	1500
A-63	2000
A-64	500
A-70	2000
A-78	3000
A-80	5000
B-1	1000
B-5	1500
B-8	1000
B-22	700
B-42	300
B-45	70
B-50	250
B-69	100
B-70	150
B-81	60
B-84	100
B-147	200
B-165	300
B-176	5000
C-21	70

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM] Fluor.-Test
C-22	75
C-37	60
C-47	50
C-56	57
C-62	60
C-63	32
C-65	50
C-66	50
C-67	90
C-71	40
C-72	30
C-73	15
C-82	60
C-91	40
C-118	58
C-120	100
C-128	55

A3. Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

- 5 50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1.12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3 x 4 L PDB-Puffer (10 mM TrisHCl pH 7.4, 0.15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.02% NaN₃) dialysiert. Pro 10 ml Retentatvolumen wird anschließend 20 µl ³H-Cholesterin
- 10 (Dupont NET-725, 1 µC/µl gelöst in Ethanol) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N₂ inkubiert.

Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1.21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die Lipoprotein-Fractionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoprotein-Fraktion mit NaBr auf eine Dichte von 1.26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenröhrchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1.21 sowie 4.5 ml einer Lösung der Dichte 1.063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1.063 und 1.21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3 x 100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.

Das Retentat enthält radioaktiv markiertes ^3H -CE-HDL, das auf ca. 5×10^6 cpm pro ml eingestellt zum Test verwendet wird.

15

A4. CETP-SPA-Test

20

Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von ^3H -Cholesterolester von humanen HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA[®]-beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

25

Im Testansatz werden 10 µl HDL- ^3H -Cholesterolester (~50.000 cpm) mit 10 µl Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0.15 M NaCl / 0.1% Rinderserumalbumin / 0.05% NaN₃ pH 7.4 mit 10 µl CETP (1 mg/ml) und 3 µl Lösung der zu prüfenden Substanz (in 10% DMSO / 1% RSA gelöst) für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 µl der SPA-Streptavidin-bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt, 1 h unter Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillations-

30

zähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 µl Puffer, 10 µl CETP bei 4°C sowie 10 µl CETP bei 37°C.

Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als IC₅₀-Wert angegeben.

B. CETP-Inhibitions-Testung ex vivo / in vivo

B1. Messung der ex vivo-Aktivität an transgenen hCETP-Mäusen

Zur Prüfung auf CETP-inhibitorische Aktivität werden die Substanzen transgenen hCETP-Mäusen aus eigener Zucht [Dinchuk et al., BBA, 1295-301 (1995)] oral mit der Schlundsonde verabreicht. Dazu werden männliche Tiere einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 3, zugeordnet. Vor der Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung ihrer basalen CETP-Aktivität im Serum Blut durch Punktion des retro-orbitalen Venenplexus entnommen (T1). Anschließend wird den Tieren die Testsubstanz mit der Schlundsonde verabreicht. Zu bestimmten Zeiten nach Applikation der Testsubstanz wird den Tieren ein zweites Mal Blut durch Punktion entnommen (T2), in der Regel 0.5 bzw. 1 und 2 h nach Substanzapplikation, gegebenenfalls kann dies aber auch zu einem anderen Zeitpunkt erfolgen.

Um die Hemmaktivität einer Substanz bewerten zu können, wird für jeden Zeitpunkt, also 0.5 bzw. 1 oder 2 h, eine entsprechende Kontrollgruppe eingesetzt, deren Tiere nur das Formulierungsmittel ohne Substanz erhalten. Bei den Kontrolltieren erfolgen die zwei Blutentnahmen pro Tier wie bei den substanzbehandelten Tieren, um die Veränderung der CETP-Aktivität ohne Inhibitor über den entsprechenden Versuchszeitraum (0.5 bzw. 1 oder 2 h) bestimmen zu können.

Die Blutproben werden nach Abschluß der Gerinnung zentrifugiert und das Serum wird abpipettiert.

5 Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird der Cholesterylester-Transport über 4 h bestimmt. Dazu werden in dem Testansatz in der Regel 2 µl Serum eingesetzt, und der Test wird wie unter "CETP-Fluoreszenz-Test" beschrieben durchgeführt.

10 Die Differenzen im Cholesterylester-Transport [$\text{pM CE}^*/\text{h (T2)} - \text{pM CE}^*/\text{h (T1)}$] werden für jedes Tier berechnet und in den Gruppen gemittelt. Eine Substanz, die zu einem der Zeitpunkte den Cholesterylester-Transport um >30% herabsetzt, wird als wirksam angesehen.

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind repräsentative Ergebnisse für die Ausführungsbeispiele wiedergegeben:

15

Tabelle 2

Beispiel Nr.	% Hemmung bei 30 mg/kg					% Hemmung bei 100 mg/kg		
	0.5 h	1 h	2 h	3 h	6 h	0.5 h	1 h	2 h
A-23						59	52	31
B-45	70	71	63					
B-69	52	55	27					
B-70	48	30	44					
B-81	54	59	55					
B-84	31	28	35					
B-147						76	54	33
C-31	83	76	64					
C-56		66		53	14			
C-59		52		32	26			
C-63		83		65	48			
C-71		60		29	7			
C-73		91		81	56			
C-118		75		50	20			

5 B2. Messung der in vivo-Wirksamkeit an Syrischen Goldhamstern

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Tri-
glyceride wird syrischen Goldhamstern aus eigener Zucht Testsubstanz, in DMSO
gelöst und in 0.5% Tylose suspendiert, mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur
10 Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale
Punktion Blut entnommen (ca. 250 µl). Anschließend wird die Testsubstanz peroral
mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische
Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter

entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktion des retro-orbitalen Venenplexus Blut entnommen.

Durch Inkubation bei 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter, kommerziell erhältlicher enzymatischer Tests bestimmt (Ecolin 25 Cholesterin, 1.14830.0001 Merck Diagnostica; Ecoline 25 Triglyceride, 1.14856.0001 Merck Diagnostica). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

10 µl Serum-Verdünnung werden mit 200 µl Ecoline 25-Reagenz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 490 nm mit einem automatischen Plattenlesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.

Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisches (Sigma 352-4 HDL Cholesterin-Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

In der nachfolgenden Tabelle 3 sind repräsentative Ergebnisse für die Ausführungsbeispiele wiedergegeben:

Tabelle 3

Beispiel Nr.	% HDL-Anstieg nach 24 h (Dosis: 2 x 30 mg/kg)
C-63	17

5 B3. Messung der in vivo-Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird transgenen Mäusen [Dinchuck et al., BBA, 1295-301 (1995)] Testsubstanz mit der Schlundsonde verabreicht. Vor Versuchsbeginn wird den
10 Mäusen retro-orbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wird wie oben für Hamster beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließende Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach einer Woche wird den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen. Die Veränderung der gemessenen Parameter werden als
15 prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

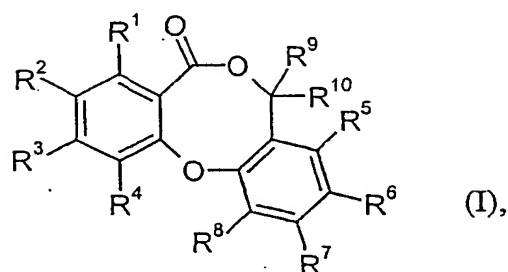
In der nachfolgenden Tabelle 4 sind repräsentative Ergebnisse für die Ausführungsbeispiele wiedergegeben:

20 Tabelle 4

Beispiel Nr.	% HDL-Anstieg nach 4 d (Dosis: 4 x 30 mg/kg)
C-72	68
C-73	56

Patentansprüche

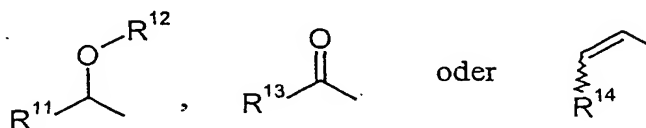
1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Vinyl oder Ethinyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R^{11} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkenyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und Fluor substituiert sein können, oder für (C_6-C_{10}) -Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann, steht,

R¹² für Wasserstoff oder Formyl steht,

R¹³ und R¹⁴ jeweils für (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

5

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

10

R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Trifluormethoxy, Formyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder für (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, stehen,

15

R⁸ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkinyl, die jeweils durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

20

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro substituiert sein kann,

25

für (C₁-C₈)-Alkoxy oder (C₂-C₈)-Alkenoxy, die jeweils durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Nitro oder Cyano substituiert ist, oder bis zu fünffach durch Fluor und/oder Chlor substituiert sein können,

30

für (C₃-C₈)-Cycloalkoxy oder für (C₆-C₁₀)-Aryloxy, das durch Halogen, Nitro oder Cyano substituiert sein kann,

für Mono- oder Di-(C₁-C₈)-alkylamino, (C₁-C₈)-Alkylsulfonylamino oder N-[C₁-C₈]-Alkyl]-(C₁-C₈)-alkylsulfonylamino,

5

oder

für eine Gruppe der Formel -O-SO₂-R¹⁵, -O-C(O)-R¹⁶, -O-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -C(O)-OR¹⁹, -NR²⁰-C(O)-R²¹ oder -NR²²-C(O)-NR²³R²⁴ steht, worin

10

R¹⁵ für (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu fünffach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für Phenyl, das durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

15

R¹⁶ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch Phenyl oder Phenoxy, welche ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Halogen substituiert sein können, durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₂-C₆)-Alkenylthio oder bis zu sechsfach durch Fluor substituiert sein kann,

20

für (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyano und Fluor substituiert sein kann, wobei Phenyl seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

25

für (C₃-C₁₂)-Cycloalkenyl, das bis zu dreifach durch (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder Fluor substituiert sein kann,

30

für einen 5- bis 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

5

oder

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

10

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl oder für Phenyl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann, stehen,

15

oder

20

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 12-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Phenyl oder bis zu vierfach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

25

R¹⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert sein kann, für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch

30

(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, oder für (C₂-C₆)-Alkenyl steht,

R²⁰ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

5

R²¹ für (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

10

R²² für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und

15

R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl stehen,

und

20

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze,

25

zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.

30

2. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von

Erkrankungen, die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.

3. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung und/oder Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen.
5. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Behandlung und/oder Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und/oder Arteriosklerose.
6. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher
- R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-R^{16}$ steht, worin
- R^{16} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch Phenyl oder Phenoxy, welche ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Halogen substituiert sein können, durch (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkenyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylthio, (C_2-C_6) -Alkenylthio oder bis zu sechsfach durch Fluor substituiert ist,
- für (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkyl, Cyano und Fluor substituiert sein kann, wobei Phenyl seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann,

für (C₃-C₁₂)-Cycloalkenyl, das bis zu dreifach durch (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder Fluor substituiert sein kann,

für einen 5- bis 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher

R⁸ für eine Gruppe der Formel -O-C(O)-NR¹⁷R¹⁸ steht, worin

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl oder für Phenyl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann, stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 12-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Phenyl oder bis zu vierfach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

8. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher

R⁸ für eine Gruppe der Formel -C(O)-OR¹⁹ steht, worin

R¹⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert ist, oder für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

9. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher

R⁸ für eine Gruppe der Formel -NR²⁰-C(O)-R²¹ steht, worin

R²⁰ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl,

und

- 406 -

R^{21} für (C_1-C_8) -Alkoxy, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, steht,

5 und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

10. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher

10 R^8 für eine Gruppe der Formel $-NR^{22}-C(O)-NR^{23}R^{24}$ steht, worin

R^{22} für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl,

und

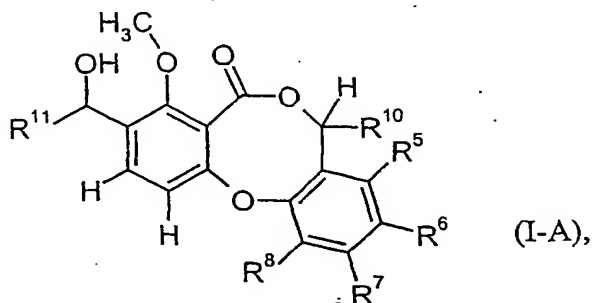
15

R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl stehen,

20

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

11. Verbindungen der Formel (I-A)



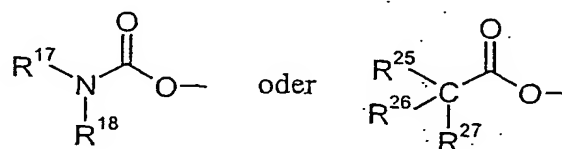
25

in welcher

- 407 -

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder für Methyl oder Ethyl, die durch Methoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein können, stehen,

5 R^8 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

10 R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

15 oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch Methyl substituiert sein kann,

20 R^{25} und R^{26} gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das bis zu vierfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Trifluormethyl substituiert sein kann, für (C_5-C_{10}) -Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch Methyl substituiert sein kann, oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder

- 408 -

partiell gesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit einem Ringsauerstoffatom stehen,

und

5

R^{27} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Cyano oder Trifluormethyl steht,

R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

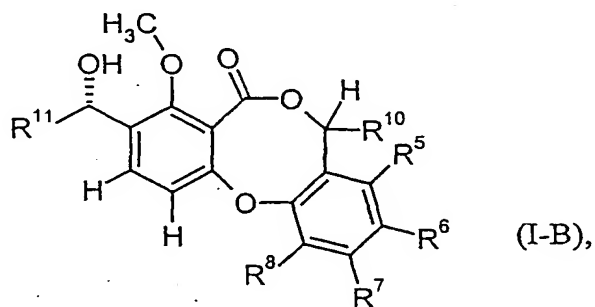
10

und

R^{11} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkenyl, die jeweils ein- bis dreifach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht.

15

12. Verbindungen der Formel (I-B)



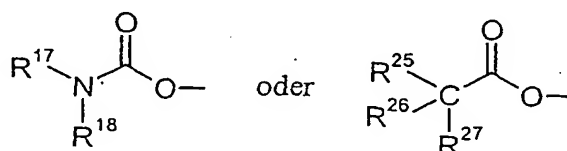
20

in welcher

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder für Methyl oder Ethyl, die durch Methoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein können, stehen,

25

R^8 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Alkenyl oder für $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, gesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu zweifach durch Methyl substituiert sein kann,

R^{25} und R^{26} gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ -Cycloalkyl, das bis zu vierfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Trifluormethyl substituiert sein kann, für $(\text{C}_5\text{-C}_7)$ -Cycloalkenyl, 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl oder für 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl stehen,

und

R^{27} für Methyl, Ethyl, Propyl, Cyano oder Trifluormethyl steht,

R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht

und

5 R^{11} für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, die jeweils ein- bis dreifach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht.

10 13. Verwendung von Verbindungen der Formeln (I), (I-A) bzw. (I-B), wie in den Ansprüchen 6 bis 12 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.

15 14. Verwendung von Verbindungen der Formeln (I), (I-A) bzw. (I-B), wie in den Ansprüchen 6 bis 12 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.

20 15. Verbindungen der Formeln (I), (I-A) bzw. (I-B), wie in den Ansprüchen 6 bis 12 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.

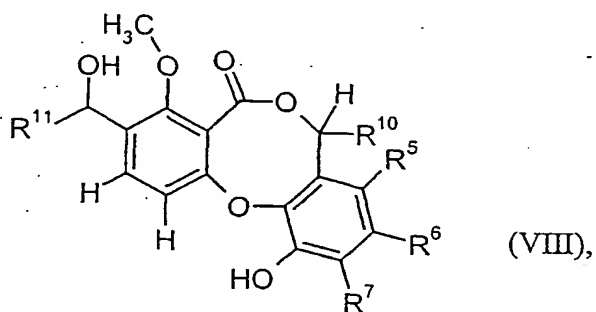
25 16. Verwendung gemäß Anspruch 13 oder 14 zur Behandlung und/oder Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen.

 17. Verwendung gemäß Anspruch 16 zur Behandlung und/oder Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und/oder Arteriosklerose.

30 18. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formeln (I), (I-A) bzw (I-B), wie in den Ansprüchen 1 bis 12 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention

von Erkrankungen, die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.

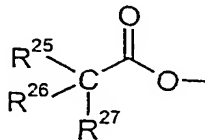
19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln (I-A) und (I-B),
dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (VIII)



in welcher

R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} und R^{11} jeweils die bei den Formeln (I-A) bzw. (I-B) angegebenen Bedeutungen haben,

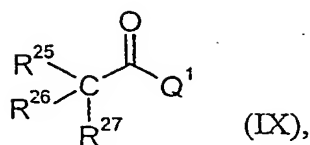
- [a] im Falle, dass R^8 in Formel (I-A) bzw. (I-B) für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^{25} , R^{26} und R^{27} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

entweder [a-1] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (IX)

- 412 -



in welcher

5

Q^1 für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Isobutoxycarbonyloxy, Methansulfonyloxy, p-Nitrophenoxy oder Pentafluorphenoxy, vorzugsweise für Chlor steht

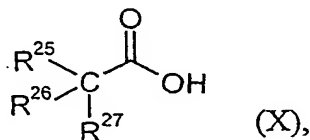
10

und

R^{25} , R^{26} und R^{27} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15

oder [a-2] nach literaturüblichen Methoden der Veresterung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und/oder einer Hilfsbase oder -säure mit einer Verbindung der Formel (X)



20

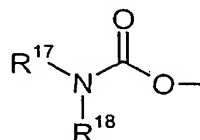
in welcher

R^{25} , R^{26} und R^{27} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

25

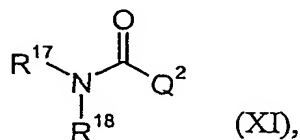
umsetzt,

[b] im Falle, dass R^8 in Formel (I-A) bzw. (I-B) für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^{17} und R^{18} die oben angegebenen Bedeutungen haben, jedoch nicht für Wasserstoff stehen,

entweder [b-1] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XI)



in welcher

Q^2 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, vorzugsweise für Chlor steht

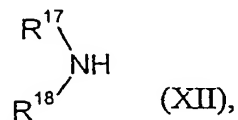
und

R^{17} und R^{18} die oben angegebenen Bedeutungen haben, jedoch nicht für Wasserstoff stehen,

oder [b-2] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Kohlensäure-Derivats, wie beispielsweise Phosgen, Diphosgen, Triphosgen,

- 414 -

N,N'-Carbonyldiimidazol oder p-Nitrophenylchlorformiat, und in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XII)



5

in welcher

R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebenen Bedeutungen haben, jedoch nicht für Wasserstoff stehen,

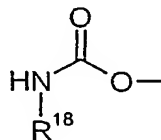
10

umsetzt,

oder

15

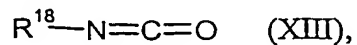
[c] im Falle, dass R⁸ in Formel (I-A) für eine Gruppe der Formel



20

steht, worin R¹⁸ die oben angegebenen Bedeutungen hat,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XIII)



25

in welcher

- 415 -

R^{18} die oben angegebenen Bedeutungen hat,

umsetzt,

5

und die resultierenden Verbindungen der Formeln (I-A) bzw. (I-B) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/11619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P9/00 A61K31/365 C07D321/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 089 487 A (LENFERS JAN-BERND ET AL) 18 February 1992 (1992-02-18) cited in the application abstract claims	1-5, 13-18
X	US 5 198 463 A (PETTIBONE DOUGLAS J ET AL) 30 March 1993 (1993-03-30) cited in the application column 1, lines 9,10 claims	1-5, 13-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2004

Date of mailing of the international search report

03.01.2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11619

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199434 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1994-279649 XP002267672 & WO 94/18190 A (TAISHO PHARM CO LTD) 18 August 1994 (1994-08-18) abstract</p> <p>-----</p>	<p>1-5, 13-18</p>
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199424 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1994-199937 XP002267673 & WO 94/12175 A1 (TAISHO PHARM CO LTD) 9 June 1994 (1994-06-09) cited in the application abstract</p> <p>-----</p>	<p>1-5, 13-18</p>
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199116 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1991-112659 XP002267674 & JP 03 052884 A (KITASATO RES INST) 7 March 1991 (1991-03-07) cited in the application abstract</p> <p>-----</p>	<p>1-5, 13-18</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP03/11619

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1, 4, 5, 14, 16 and 17 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see supplemental sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-10, 13-18

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.1

Although claims 1, 4, 5, 14, 16 and 17 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound.

Continuation of Box I.2

Claims 1 to 3 relate to a disease which is defined by a mechanism ("diseases affected by CETP inhibition"). This definition is not clear (PCT Article 6) because it is not possible to determine which diseases are or might be covered. The search was therefore directed to the parts of the claims that are considered clear, namely the compounds of formula (I) for treating the diseases defined in claims 4 and 5.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

Continuation of Box II

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-10 and 13-18

Compounds of formula (I) and the use thereof for the treatment or prevention of diseases affected by CETP inhibition, cardiovascular diseases, hypolipoproteinaemia, dyslipidaemias, hypertriglyceridaemias, hyperlipidaemias and arteriosclerosis.

2. Claims 11-19

Compounds of formula (I-A) or (I-B) and the use thereof for the treatment or prevention of diseases affected by CETP inhibition, cardiovascular diseases, hypolipoproteinaemia, dyslipidaemias, hypertriglyceridaemias, hyperlipidaemias and arteriosclerosis; also the process for producing these compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11619

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5089487	A	18-02-1992	DE	3919255 A1	20-12-1990
			AT	121396 T	15-05-1995
			AU	632578 B2	07-01-1993
			AU	5600890 A	20-12-1990
			CA	2018659 A1	13-12-1990
			CN	1048041 A	26-12-1990
			DD	298423 A5	20-02-1992
			DE	59008921 D1	24-05-1995
			DK	411268 T3	14-08-1995
			EP	0411268 A2	06-02-1991
			ES	2072332 T3	16-07-1995
			HU	54136 A2	28-01-1991
			HU	9500210 A3	28-08-1995
			IE	902114 A1	02-01-1991
			JP	3024073 A	01-02-1991
			NO	902400 A ,B,	14-12-1990
			NZ	233989 A	26-03-1993
			PT	94338 A	08-02-1991
			ZA	9004524 A	24-04-1991

US 5198463	A	30-03-1993	GB	2266240 A	27-10-1993

WO 9418190	A	18-08-1994	AU	5979694 A	29-08-1994
			JP	6287186 A	11-10-1994
			WO	9418190 A1	18-08-1994

WO 9412175	A1	09-06-1994	JP	6157306 A	03-06-1994
			AU	5533694 A	22-06-1994

JP 3052884	A	07-03-1991	JP	2710834 B2	10-02-1998

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11619

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61P9/00 A61K31/365 C07D321/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61P A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, FSTA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr.: Anspruch Nr.
X	US 5 089 487 A (LENFERS JAN-BERND ET AL) 18. Februar 1992 (1992-02-18) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Ansprüche	1-5, 13-18
X	US 5 198 463 A (PETTIBONE DOUGLAS J ET AL) 30. März 1993 (1993-03-30) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeilen 9,10 Ansprüche	1-5, 13-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Januar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03.06.2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Skjöldebrand, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199434 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1994-279649 XP002267672 & WO 94/18190 A (TAISHO PHARM CO LTD) 18. August 1994 (1994-08-18) Zusammenfassung -----	1-5, 13-18
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199424 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1994-199937 XP002267673 & WO 94/12175 A1 (TAISHO PHARM CO LTD) 9. Juni 1994 (1994-06-09) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung -----	1-5, 13-18
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199116 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1991-112659 XP002267674 & JP 03 052884 A (KITASATO RES INST) 7. März 1991 (1991-03-07) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung -----	1-5, 13-18

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 1,4,5,14,16 und 17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.
2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-10, 13-18

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 1,4,5,14,16 und 17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.

Fortsetzung von Feld I.2

Die Patentansprüche 1-3 beziehen sich auf eine Erkrankung, die durch ein Mechanismus definiert wird: "Erkrankungen, die über die Inhibierung des CETP beeinflusst werden". Diese Definition ist nicht klar im Sinne des Artikels 6 PCT. Es ist nicht möglich festzulegen, welche Krankheiten darunter fallen (könnten). Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar betrachtet werden, nämlich die Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung der in den Ansprüchen 4-5 definierten Krankheiten.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-10, 13-18

Verbindungen der Formel (I) und deren Verwendung zur Behandlung/Prävention von Erkrankungen, die über die Inhibierung des CETP beeinflusst werden, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und Arteriosklerose.

2. Ansprüche: 11-19

Verbindungen der Formel (I-A) oder (I-B) und deren Verwendung zur Behandlung/Prävention von Erkrankungen, die über die Inhibierung des CETP beeinflusst werden, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und Arteriosklerose, sowie das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11619

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5089487	A	18-02-1992	DE 3919255 A1 20-12-1990
			AT 121396 T 15-05-1995
			AU 632578 B2 07-01-1993
			AU 5600890 A 20-12-1990
			CA 2018659 A1 13-12-1990
			CN 1048041 A 26-12-1990
			DD 298423 A5 20-02-1992
			DE 59008921 D1 24-05-1995
			DK 411268 T3 14-08-1995
			EP 0411268 A2 06-02-1991
			ES 2072332 T3 16-07-1995
			HU 54136 A2 28-01-1991
			HU 9500210 A3 28-08-1995
			IE 902114 A1 02-01-1991
			JP 3024073 A 01-02-1991
			NO 902400 A ,B, 14-12-1990
			NZ 233989 A 26-03-1993
			PT 94338 A 08-02-1991
			ZA 9004524 A 24-04-1991
US 5198463	A	30-03-1993	GB 2266240 A 27-10-1993
WO 9418190	A	18-08-1994	AU 5979694 A 29-08-1994
			JP 6287186 A 11-10-1994
			WO 9418190 A1 18-08-1994
WO 9412175	A1	09-06-1994	JP 6157306 A 03-06-1994
			AU 5533694 A 22-06-1994
JP 3052884	A	07-03-1991	JP 2710834 B2 10-02-1998